FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année 1966 No. 83

CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE DE LA TRANSPLANTATION RENALE CHEZ LE CHIEN

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Jean-Louis FONTAINE

né le 8 novembre 1939 à Colmar (Haut-Rhin)

1966

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Président: A. JUNG, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année 1966 No. 83

CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE DE LA TRANSPLANTATION RENALE CHEZ LE CHIEN

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Jean-Louis FONTAINE

né le 8 novembre 1939 à Colmar (Haut-Rhin)

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Président: A. JUNG. Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude,	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
CALLOT Jacques	Parasitologie
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Pathologie chirurgicale
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Bactériologie
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Fréderic	Pathologie expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
TULASNE Robert	Hygiène
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Pharmacologie et Médecine expérim.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	
BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie

MAYER Georges	Hématologie
SEROR Joseph	Pathologie chirurgicale
ROHMER Francis	Clinique Neurologique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MULLER Pierre	Gynécologie et Obstétrique
WINCKLER Georges	Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

Anatomie	APROSIO Norbert
Anatomie Pathologique	PHILIPPE Emile
Chimie Biologique	VINCENDON Guy
	CHAMBON Pierre
Hématologie	Mme MAYER Simone
Hygiène	KIRN André
	LAVILLAUREIX Jean
Parasitologie	KREMER Michel
Pharmacologie	BLOCH Roger
	SCHWARTZ Jean
Physiologie	SCHAFF Georges
Physique Biologique	VERGNES René
Clinique Chirurgicale A	BOLLACK Claude
	KIENY René
	LANG Gabriel
	SIBILLY Abel
	WARTER Pierre (électro-radiologie)
	GAUTHIER-LAFAYE Pierre (Anesthésiologie).
Clinique Chirurgicale B	ADLOFF Michel
	GRENIER Jacques
	SCHVINGT Eugène
	WITZ Jean-Paul
Clinique Médicale A	ASCH Léopold
	MANTZ Jean-Marie
	SACREZ André
	WEILL Jean-Pierre
	KEMPF François (électro-radiologie)
Clinique Médicale B	BOCKEL René
	DORNER Marc
	FINCKER Louis
	JAHN Henri
Clinique Dermatologique	MALEVILLE Jean

Pédiatrie & Puériculture	JUIF Jean
	LEVY Jean-Marc
	WILLARD Daniel
	SCHNEEGANS Ernest
Clinique Neurologique	ISCH François
	WORINGER Ernest (neuro-chir.)
Gynécologie & Obstétrique	KELLER Bernard (Maternite)
Clinique Ophtalmologique	BRINI Alfred
Pneumo-Phtisiologie	BURGHARD Guy (Hôp. St.Fran - çois)
	ROEGEL Emile
Clinique Psychiatrique	EBTINGER René
	ISRAEL Lucien
Electro-Radiologie	KEILING Roger
	WACKENHEIM Auguste
	WALTER Jean-Pierre
Pathologie Expérimentale	HERAN Jacques
Pathologie Chirurgicale	KEMPF Yvan (Hôp. Stéphanie)

A G R E G E S

MM. CHAMPY	Stomatologie
FRANK	Stomatologie
KLOTZ	O.R.L.
MARCOUX	Médecine Légale
MEHL	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM. BEYER	MM. KUHLMANN
BUCK	KUNTZMANN
FORSTER	MULLER J.N.
HOLLENDER	VOEGTLIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MATHIS	MM. SINGER
MOISE	TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON M.
BARRE
BURGER P.
BENOIT
ROEDERER
ROHMER
SCHMID
THIODET J.
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MA FEMME

avec tout mon amour

A MES DEUX FILLES CATHERINE et VERONIQUE

A MA MERE

en témoignage de piété filiale et de reconnaissance

A MES BEAUX- PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MON PERE

LE PROFESSEUR RENE FONTAINE

Doyen honoraire de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur de Clinique Chirurgicale
Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre non résidant de l'Académie de Chirurgie
Membre de l'Académie de Médecine.

Ce travail qu'il nous a,tout entier, inspiré, n'est qu'un faible témoignage de notre amour filial et de notre reconnaissance.

S'il n'appartient pas à un fils de faire l'éloge de son père, qu'il lui soit permis de dire l'admiration qu'il lui porte, à lui-même et à son Oeuvre.

Créateur, à l'instar de son Maître René LERICHE, de voies nouvelles en Chirurgie, qu'il soit assuré qu'il est et restera toujours, pour nous, l'image exemplaire de ce que doivent être un Père et un Patron.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. JUNG

Professeur de Pathologie Chirurgicale
Directeur de la Clinique Orthopédique
et Chirurgicale Stephanie

qui, par amitié pour mon père et en souvenir de leur Maître commun, le Professeur René LERICHE dans le respect et l'admiration duquel nous avons été élevé, nous a fait le très grand honneur de présider notre Jury de thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. SCHWARTZ

Directeur p.i. de l'Institut de Pharmacologie et de Médecine Expérimentale.

Sa brillante intelligence et sa vaste culture biologique nous ont séduit de toujours. Son amicale bienveillance à notre égard et son aide efficace nous ont été des plus précieuses pour l'élaboration de ce travail.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre vive gratitude et notre sincère attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.N. MULLER

Son élégance et sa distinction alliées à ses dons remarquables d'enseigneur constituent, pour nous, un exemple.

Qu'il veuille bien trouver ici un témoi - gnage de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. SIBILLY

Son adresse et son intuition chirurgicales, jointes à une technique brillante mais, par dessus tout, le charme de sa personnalité, ses qualités de coeur et sa courtoisie font, l'objet de notre admiration.

Qu'il nous soit permis de le remercier de la cordiale bienveillance dont il nous a toujours entouré.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. WARTER

Professeur de Clinique Médicale

En témoignage de reconnaissance et d'ad - miration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE R. BLOCH

qui a largement contribué à la réalisation de ce travail.

A MONSIEUR LE MEDECIN-COMMANDANT J. THURIES

en gage de fidèle attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R.Y. CALNE

La rigueur de son expérimentation reste pour nous un modèle.

A MES MAITRES D'EXTERNAT.

Monsieur le Professeur WARTER,
Monsieur le Professeur STAHL,
Monsieur le Professeur THIEBAUT,
Monsieur le Professeur NORDMANN.

A

Evelyne FOUCHER, Guy FOUCHER, Jean-Marie GANGLOFF, Jean GEISERT, François JURASCHECK, Gérard MACK, Jean-Louis WUYTS,

qui ont tous participé à l'élaboration de ce travail.

A Eric DESSAULLES

en toute amitié.

A TOUS MES AMIS

LEGENDES DES FIGURES HORS TEXTE

Fig. n° 14 - Aspect macroscopique d'un autotransplant rénal laissé en place 9 mois: en dehors de l'épaississement du cortex, il est essentiellement normal.

Fig. n° 19 - Invagination intestinale massive du grêle survenue trois jours après une transplantation rénale.

Fig. n° 21 - Aspect macroscopique d'un allotransplant rénal primaire en voie d'être rejeté 9 jours après son implantation.

Fig. n° 44 - Allotransplant rénal traité par la 6-mercaptopurine provenant d'un animal ayant survécu 57 jours.

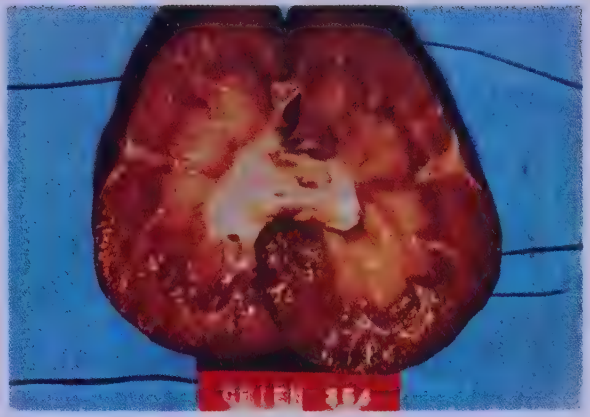

Fig. n° 14

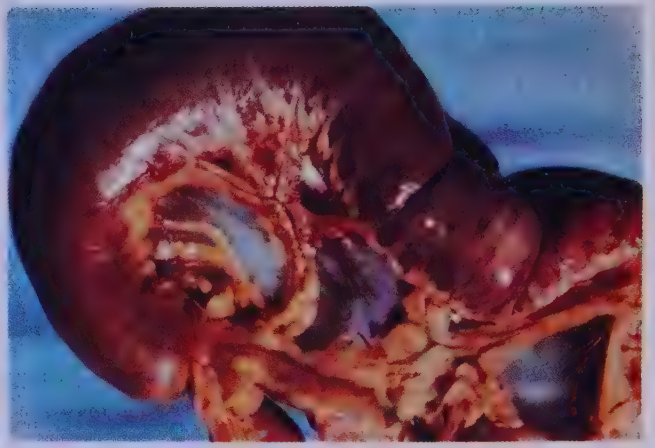

Fig. n° 19

Fig. n° 21

Fig. n° 44

P L A N

I. INTRODUCTION ET TERMINOLOGIE.

II. HISTORIQUE.

III. LES TRANSPLANTATIONS EXPERIMENTALES CHEZ LE CHIEN.

Chapitre I. - Technique de la transplantation rénale chez le chien.

Chapitre II. - L'autotransplantation rénale.

Chapitre III. - L'allotransplantation rénale primaire chez le chien.

Première partie : Le rejet de l'allotransplant primaire chez l'animal non modifié. Etude physiopathologique de l'anurie du transplant.

Deuxième partie : L'immunité de greffe et les principales méthodes d'immunosuppression.

Troisième partie : L'influence de l'allotransplantation rénale sur l'hypertension artérielle expérimentale du chien.

IV. CONCLUSIONS.

I. INTRODUCTION
TERMINOLOGIE

INTRODUCTION ET TERMINOLOGIE

Au début de notre Internat nous nous sommes intéressé aux sutures expérimentales des petites artères et, tout particu - lièrement, aux divers appareils qui permettent d'anastomoser ces microvaisseaux dans d'excellentes conditions. Tout naturellement, nous avons été amené à en contrôler la validité en autotransplan - tant l'organe aux connections vasculaires les plus simples : le rein. Sous l'influence dynamique de notre père, le Professeur René FONTAINE, nous avons élargi ce cadre étroit de recherches et nous nous sommes lancé, en toute bonne foi mais aussi en parfait igno - rant, dans le vaste domaine des greffes rénales. Rapidement, ce sujet qui comble l'un des voeux les plus élevés de la Chirurgie - le remplacement d'un vieil organe usé par un neuf - nous a passion- né et nous lui avons consacré pendant les trois années suivantes, le meilleur de nos efforts. Les résultats que nous avons obtenus sont modestes et pêchent par leur petit nombre et, souvent aussi, par leur piètre qualité. Nous avons préféré cependant les exposer tels qu'ils sont sans chercher à masquer leur insuffisance car ils nous engagent pour l'avenir, par simple probité vis - à - vis de nous même, à les compléter.

En tout cas, ils auront été, pour nous, l'occasion de nouer de solides liens d'amitié avec Gérard MACK, Jean Louis WUYTS, François JURASCHECK, Jean-Marie GANGLOFF, Evelyne FOUCHER, Guy FOUCHER et Jean GEISERT, qui ont tous participé à l'élabora - tion de ce travail.A partir de 1965,nous avons été aidé en ce sens, de la manière la plus précieuse et la plus efficace-tant matériel- lement que moralement-par Monsieur le Professeur SCHWARTZ envers lequel nous avons contracté une dette de reconnaissance que nous ne saurions oublier.

Nos remerciements vont également à Monsieur le Profes -

seur BLOCH ainsi qu'à Eric DESSAULLES qui ont consacré tant d'heures au dosage des différents compartiments hydroélectrolytiques.

TERMINOLOGIE

Avant que d'entrer dans le vif de notre sujet, nous aimerions rappeler brièvement quelques définitions. La " Greffe " ne trouve son plein épanouissement que dans le domaine végétal, où elle réalise une symbiose harmonieuse, le greffon tirant sa subsistance de la vigueur du " sauvageon " et lui conférant, en retour, sa beauté. Dans le règne animal, ses prétentions sont infiniment moindres.

- Certaines d'entre-elles - dites greffes homostatiques ne constituent guère qu'une sorte de " moule " où les tissus étrangers, souvent tués avant même leur implantation par les procédés de conservation ou de stérilisation, sont rapidement détruits et remplacés par ceux de l'hôte. Les greffes artérielles ou osseuses en sont autant d'exemple, succès chirurgicaux mais échecs biologiques, à l'opposé des greffes vitales qui présupposent la survie des cellules originelles.

- La provenance du greffon permet de distinguer quatre catégories principales de greffes :

- l'on parle ainsi d'autogreffe lorsque donneur et receveur ne sont qu'un seul et même individu;

- l'isogreffe se caractérise par l'échange de tissus ou organes entre deux sujets, ayant, tels les jumeaux homozygotes dans l'espèce humaine ou les lignées pures animales, un patrimoine génétique identique;

- lorsque le greffon provient d'un individu génétiquement différent du receveur, mais appartenant à la même espèce que lui, on emploie le terme d'allogreffe;

- la xénogreffe enfin correspond à un échange entre deux sujets d'espèces différente.

Cette nomenclature due à SNELL et GORER tend actuellement à remplacer l'ancienne terminologie qui comprenait :

- autogreffe,
- homogreffe et
- hétérogreffe.

Nous emploierons cependant indifféremment, l'une et l'autre, pour éviter des redites, dans la mesure du possible. Par ailleurs, l'on préfère généralement le terme transplant à celui de greffe lorsque, par un geste chirurgical, l'on rétablit immédiatement les connections vasculaires du greffon avec l'hôte. Transplant s'applique donc essentiellement aux organes entiers et greffe aux tissus mais, là encore, entre les deux, il n'existe aucune barrière infranchissable, l'un et l'autre signifiant, dans l'usage courant, la même chose.

II. HISTORIQUE

HISTORIQUE

Décrire en détail la longue histoire des greffes de tissus en général et celle des transplantations rénales en particulier est une tâche que nous ne nous sentons pas à même de mener à bien. Plutôt que de faire une énumération sèche de noms, de dates et de faits, nous préférons donc rappeler, à grands traits, les principales étapes qui en marquèrent l'évolution et qui sont directement à l'origine des conceptions règnant actuellement en ce domaine.

A) GREFFES CUTANEES.

Les premières greffes réalisées furent, sans conteste, des transplantations cutanées. Il est donc nécessaire d'en dire quelques mots avant que d'aborder celles du rein d'autant plus qu' elles partagent entre elles bien des points communs. Connues dès la plus haute antiquité puisqu'elles sont signalées dans le papyrus EBERS (1500 avantJ.C.), les greffes cutanées connurent des fortunes diverses au cours des siècles suivants. Décrites avec plus ou moins de précision par CELSE et GALIEN, elles furent totalement oubliées au Moyen-Age, en Europe, alors qu'aux Indes la technique de rhinoplastie à partir d'un lambeau cutané frontal,véritable autogreffe, connaissait une faveur certaine malgré des succès variables. L'esprit curieux de la Renaissance se devait de les faire revivre grâce notamment à TAGLIACOZZI (1597). Elles ne dépassèrent pourtant jamais, faute sans doute d'une technique valable, le stade de curiosité, entourée d'un nimbe de mysticisme, enflammant l' imagination des artistes qui, tels FRA ANGELICO peignant le miracle de St. Come et St. Damien, s'emparèrent de ce sujet si plein de possibilité d'une plastique nouvelle.

De cette " préhistoire ", il ne reste, en définitive, que des légendes et aucun fait positif indiscutable. En réalité, les greffes cutanées ne reçurent leurs lettres de noblesse qu'avec la découverte de l'asepsie et l'amélioration des procédés chirurgicaux dus,en particulier, aux travaux de KRAUSE, de THIERSCH, de WOLFE. Aussi, à la suite de ces améliorations remarquables, cette méthode de réparation des larges pertes de substance tégumentaire, devait-elle connaître, vers la fin du siècle dernier, un engouement difficilement compréhensible. Dès 1869, REVERDIN employa les allogreffes cutanées pour panser les brûlures étendues et, avec lui, l'usage des homo-voire des hétérotransplants se répandit d' une manière explosive et incontrôlée.

Très rapidement pourtant, l'on apprit à distinguer le sort dévolu aux greffes non autologues et c'est à LEXER qu'il appartenait de formuler, pour la première fois, avec précision, les lois fondamentales de l'histocompatibilité et de l'histoincompatibilité (1919) : " Die freien Transplantationen : 1 vol. Enke ed. , Stuttgart).

Il restait à en expliquer le pourquoi, et le comment. A ce propos, de nombreuses hypothèses ont été, tour à tour, évoquées : après la théorie de l'athrepsie d'EHRLICH, LOEB incriminait des facteurs essentiellement locaux à l'origine de rejet de l'allogreffe. Dans les années 1940, pourtant, sur la foi d'arguments indiscutables, MEDAWAR et son école devaient jeter les bases de la théorie de l'Immunité de greffe, qui met en cause non plus uniquement un phénomène loco-régional mais l'organisme tout entier avec l'ensemble complexe de ses potentialités réactionnelles. Cette voie, largement ouverte, permettait de mieux saisir la raison de la réaction aux greffes incompatibles et, par là même, de l'éviter dans certains cas, en utilisant des individus de même patrimoine génétique comme l'avaient montré les travaux de SNELL et de GORER ou encore de la combattre avec une efficacité accrue et d'aboutir ainsi à une véritable tolérance immunitaire avec survie définitive des tissus transplantés.

B) Greffes rénales.

Cette évolution dialectique n'est guère différente de celle des transplantations rénales que marquent les mêmes étapes mais avec un décalage de quelques années , parfois de quelques décennies.

- Période " technique ".

La première période est, sans conteste, celle de la mise au point technique. A la suite de JABOULAY, CARREL réalisait une méthode de suture vasculaire qui lui permettait, après ULLMAN, de transplanter, dans de bonnes conditions, un rein d'un animal à un autre, d'une espèce à une autre. La rapide expansion du procédé d'anastomose artérielle ou veineuse fut à l'origine d'un grand nombre de travaux : De CASTELLO (1902), ZAAIJER (1908), BORST et ENDERLEN (1909), VILLARD et TAVERNIER (1910), LOBENHOFFER (1913), DEDERER (1918) confirmèrent bientôt l'intérêt suscité par la méthode de CARREL et de GUTHRIE. Tout occupés pourtant par des problèmes d'ordre purement technique, ces auteurs ne surent point toujours distinguer avec suffisamment de netteté les autotrans - plants des allo-ou des xénogreffes.

- Le rejet des alloqreffes .

Il appartenait surtout à WILLIAMSON (1924), puis à IBUKA (1926) de mettre en évidence le fait fondamental du rejet de l'homogreffe rénale après un délai variable, mais dépassant rarement une semaine chez le chien.

- Alloqreffes rénales et immunité de transplantation.

Comme pour les greffes cutanées, les raisons premières de la réaction aux allotransplants rénaux furent expliquées de diverses manières :

- infection des greffes (WILLIAMSON),
- hydronéphrose aiguë,
- incompatibilité locale (LOEB).

Au cours des années 1950, cependant, les travaux de DEMPSTER et ceux de SIMONSEN permirent, dans une certaine mesure, de transposer au rein ce que MEDAWAR et son école avaient mis en évidence pour la peau. De ce principe découlent les différentes tentatives d'immunosuppression destinées à induire une tolérance immunitaire durable, sinon définitive. Grâce à elles, les allotransplantations rénales ont dépassé le stade expérimental et constituent une méthode remarquable de traitement des urémiques chroniques arrivés au stade ultime de leur affection.

Le tableau ci-contre, emprunté au " Transplantation Registry " fait état de brillants succès dont le pourcentage reste, toutefois, encore assez modéré pour que l'on ne puisse considérer le problème comme résolu ou même en voie de l'être.

RESULTATS DES TRANSPLANTATIONS RENALES HUMAINES EFFECTUEES DANS LE MONDE JUSQU'AU I5.III.1965 (emprunté au " Transplantation Registry " : 3 ème rapport)

Donneurs	Nombre	Vivants	Transplantés depuis plus d'un an	Vivants 1 an après la transplantation
Jumeaux monozygotes	36	27	32	23 - 72 %
Jumeaux dizygotes	9	4	6	3 - 50 %
Fratrie	I02	57	66	34 - 50 %
Parents	189	94	112	43 - 38 %
Sans liens de parenté	95	16	68	7 - 10 %
reins de cadavres	241	70	108	11 - 10 %
TOTAL	672	268	392	121 - 31 %

III. LES TRANSPLANTATIONS EXPERIMENTALES CHEZ LE CHIEN

CHAPITRE I.

TECHNIQUE DE LA TRANSPLANTATION RENALE CHEZ LE CHIEN.

A. POSITION DU PROBLEME.

Sur le plan purement technique, la transplantation rénale, qu'il s'agisse d'auto, d'allo ou de xénogreffe - se résume à la réalisation d'anastomoses vasculaires et urinaires excrétrices dans des conditions telles que les structures nobles de l'organe excisé ne subissent point d'altérations. Anatomiquement donc, ses limites sont celles que lui impose le calibre restreint de vaisseaux ou conduits auxquels on s'adresse : aussi - à moins d'artifices particuliers au devenir incertain - telle la " transplantation en masse " avec patch aortique de CARREL (152-165) ou l'emploi de prothèses anastomotiques dérivées de celles de BLAKEMORE - et en attendant la mise au point définitive de la microchirurgie vasculaire - reconnaît-elle un fort pourcentage d'échecs dans les espèces animales plus petites que le chien qui apparaît, à cet égard, comme le matériau expérimental de choix. En fait, le problème se complique singulièrement à partir du moment où l'on tient compte, non plus uniquement de facteurs morphologiques, mais également des im - pératifs liés à la vie propre du futur transplant.

1) Conséquences de l'exclusion circulatoire du rein.

a) L'ischémie rénale.

L'extrême sensibilité du rein vis-à-vis de l'ischémie est connue de longue date. (81, 269, 393, 662, 691). MORRIS et HANDLEY (623, 624, 625) ont pu montrer que chez le chien le clampage du pédicule rénal s'accompagnait d'altérations fonctionnelles durables s'il était poursuivi pendant une heure, de lésions anatomiques irréversibles, s'il était maintenu deux heures et qu'il é-

tait systématiquement mortel au bout de trois heures. Pour d'autres, une ischémie d'un quart d'heure seulement est à l'origine de modifications excrétoires sensibles pendant un laps de temps variable allant, dans certains cas, jusqu'à une semaine et se traduisant essentiellement par une polyurie avec chute de la concentration de l'urée urinaire. Il existe, certes, plusieurs moyens d'augmenter la tolérance du rein à l'ischémie : parmi eux, l'hypothermie à 4° (209) obtenue en perfusant l'organe par un sérum réfrigéré est sans doute l'un des plus simples et l'un des plus constamment efficaces. Ce n'est là pourtant que mesure palliative et l'on a donc tout intérêt à réduire dans l'extrême limite du possible le temps d'anoxie imposé au futur transplant.

b) Collapsus artériolo-capillaire.

Si l'ischémie reste le fait central, l'exclusion circulatoire du rein a d'autres conséquences sur le fonctionnement et le devenir de cet organe. Pour DEFALCO (222), elle est à l'origine d'un véritable collapsus artériolaire et capillaire particulièrement marqué à la hauteur du cortex et partiellement irréversible. Selon cet auteur, ce collapsus pourraît être responsable de certaines anuries du transplant survenant immédiatement après l'intervention et que n'expliquent ni une malfaçon technique ni des réac - tions immunologiques brutales.

c) Thrombose intravasculaire.

L'incidence de la thrombose dans l'arbre vasculaire du rein au pédicule clampé ou sectionné est diversement appréciée. Pour DEMPSTER, le " lavage " de l'organe par un sérum hépariné est plus néfaste que bénéfique. Pour d'autres, au contraire, il s'agit là d'une manoeuvre systématique qui a l'avantage, théorique tout au moins, de compléter l'action de l'anticoagulant - en minimisant le " sludge " des hématies qu'a pu aggraver une hypothermie même

légère. De plus, ce procédé débarrasse le rein d'une partie du sang homologue qu'il contient et qui risque, à la rigueur, d'entraîner des réactions d'incompatibilité sanguine avec le receveur, éventualité cependant exceptionnelle chez le Chien.

2) Qualité des anastomoses vasculaires.

La rapidité d'exécution des sutures vasculaires ne doit pourtant se faire au détriment de leur qualité. Il ne faut pas oublier, en effet, que l'on s'adresse, même chez le chien, à des vaisseaux d'un faible calibre, le diamètre de l'artère rénale ne dépassant guère 3 m/m en moyenne, celui de la veine homonyme 4 ou 5 m/m. Toute imperfection majeure, telle une sténose nette ou une mauvaise apposition endothéliale, conduit fatalement à une thrombose rapide alors que des anastomoses imparfaitement étanches peuvent entraîner des pertes sanguines appréciables. Selon DEMICHOW, une striction même minime peut compromettre, à long terme, la fonction de l'organe greffé.

3) Rétablissement de la continuité des voies urinaires excrétrices.

Le rétablissement de la continuité des voies urinaires excrétrices est, dans l'immédiat, moins dramatique que la réalisation des connexions vasculaires, mais n'en pose pas moins certains problèmes, moins aigus chez le chien que chez l'Homme toutefois.
En fait, on a le choix entre trois méthodes :

- l'urétérostomie cutanée,
- l'anastomose urétéro-urétérale termino-terminale, et enfin
- la réimplantation urétéro-vésicale.

La première d'entre elles et la plus simple, l'urétérostomie cutanée, s'impose chaque fois que l'on réimplante le transplant ailleurs que dans la région lombaire ou la fosse iliaque. Outre ses inconvénients bien connus - sténose de la bouche - infections ascendantes répétitives - elle entraîne vraisemblablement certaines perturbations dans le fonctionnement de la greffe

(OUDOT - DEMPSTER et JOEKES) (239, 240,241,242, 673) avec notamment une diminution du pouvoir de concentration tubulaire. Ces résultats sont actuellement controversés depuis les travaux tout récents de MILLER (606).

La deuxième méthode, - l'anastomose urétéro-urétérale - est sujette, chez le chien plus encore que chez l'Homme - aux sténoses post-opératoires tardives. La réimplantation urétéro-vésicale apparaît donc, chaque fois qu'elle est possible, comme la solution la meilleure et il semble, à son propos, que l'emploi d'un montage anti-reflux ne soit pas indispensable.

4) Lieu d'implantation de la greffe.

Il va de soi qu'à priori une transplantation conservant le réservoir vésical, rétablissant donc des conditions anatomiques normales apparaît comme le procédé de choix : il exige évidemment l'implantation de la greffe sur le pédicule rénal ou iliaque. Le pédicule rénal lui-même est d'un accès malcommode car à ce niveau l'on est constamment gêné par les mouvements respiratoires de l'animal. Le pédicule iliaque primitif ou externe que l'on peut lier sans aucun risque, s'y prête infiniment mieux, quel que soit le type d'anstomose termino-latérale (CALNE - DEMPSTER - DORMONT) ou termino-terminale (HUMPHRIES)que l'on emploie. Toutefois, l'accès aisé des vaisseaux du cou, qui facilite dans une large mesure la surveillance morphologique du rein greffé, jointe à la bénignité de la transplantation à ce niveau et à la parfaite tolérance de la ligature carotidienne lorsque le rejet du rein rend son ablation nécessaire pour sauver l'animal, font préférer pour certains types d'expériences la " greffe au cou " par laquelle d'ailleurs CARREL (162) a commencé ses travaux.

B. TECHNIQUE PERSONNELLE.

En pratique, nous nous sommes efforcé d'éviter les écueils

précités et, en vue d'obtenir des séries comparables, nous avons mis au point sur quelques animaux, non retenus pour ce travail, une technique de base à laquelle, dans la suite, nous sommes resté fidèle et que nous allons maintenant exposer.

1) Anesthésie.

L'anesthésie constitue certainement un facteur important car elle doit éviter au maximum tout produit néphrotoxique ou à élimination rénale prépondérante. Après quelques tâtonnements, nous nous sommes donc rallié à la formule suivante qui a le double intéret de la simplicité et de ne point réquerir la présence d'un aide pour la surveillance des animaux. Une demi-heure environ avant l'intervention, l'animal est prémédiqué par 1/2 mg d'atropine intraveineux. On lui administre ensuite, toujours par voie intra-veineuse, du thiopental à raison de 15 mg/kg p environ et du suxamethonium (1 mg/kg p). Après intubation trachéale, la ventilation est assurée grâce à un respirateur artificiel (Poliomat DRAEGER). Par la suite, de petites doses filées de barbituriques, assurent, si besoin est, le maintien de la narcose qui dure environ une heure ce qui est, en règle, amplement suffisant. Une perfusion de sérum glucosé à 10 % est laissée en place pendant ce temps : dans certains cas elle est remplacée, peu avant le branchement circulatoire du transplant, par du mannitol à 10 % à raison de 1 g/kg p.

2) Transplantation iliaque.

a) Allotransplantation.

a') Préparation du transplant.

Une courte laparotomie médiane expose fort bien les deux reins du donneur. On choisit généralement le gauche dont le pédicule, notablement plus long, est plus maniable. Ce n'est pas toujours possible cependant ; c'est de ce côté que l'on observe le plus

fréquemment des artères rénales multiples. Quoiqu'il en soit, artère et veine rénales sont disséquées soigneusement jusqu'au ras de leur origine ou de leur embouchure, respectivement aortique ou cave. Au passage la veine spermatique est liée. Les dix premiers centimètres de l'uretère sont également libérés, en évitant toutefois de le dépouiller de la gaine qui l'entoure de manière à préserver sa vascularisation.

b') Préparation du receveur.

On pratique, chez le receveur une longue laparotomie médiane xyphopubienne qui découvre, en un temps, les deux reins, le pédicule iliaque et la vessie. Après avoir effectué, selon le cas, la double néphrectomie, on dissèque l'une ou l'autre artère iliaque primitive de sa bifurcation à sa naissance aortique. Puis on la lie à sa terminaison et on la sectionne après mise en place sur son extrémité proximale d'un clamp hémostatique atraumatique. Le moignon artériel récliné, on dénude la veine iliaque primitive que l'on lie et sectionne au même niveau que l'artère.

Afin de minimiser le temps d'ischémie imposé à l'organe, nous employons systématiquement des appareils de suture mécanique des vaisseaux. Après nous être servi de l'instrument soviétique ASC_4, nous l'avons abandonné plus récemment au profit de l'appareil de NAKAYAMA au maniement plus simple et qui permet, à la différence du premier (fig. 1,2,3,4,5), de réaliser indifféremment et sans aucun inconvénient, à notre avis, des sutures artérielles ou des anastomoses veineuses.

Chacune des extrémités vasculaires, dénudées et dépouillées de toute trace d'adventice, est donc éversée sur un anneau d'un diamètre correspondant. (fig. n° 6).

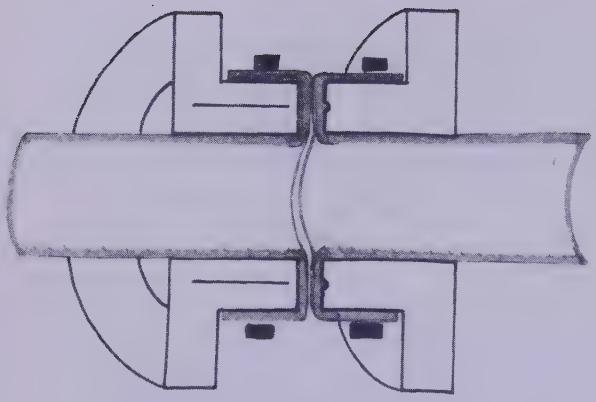

Fig. n° 1 - Coupe de l'appareil ASC_4 montrant la mise en place des extrémités artérielles sur les manchons.

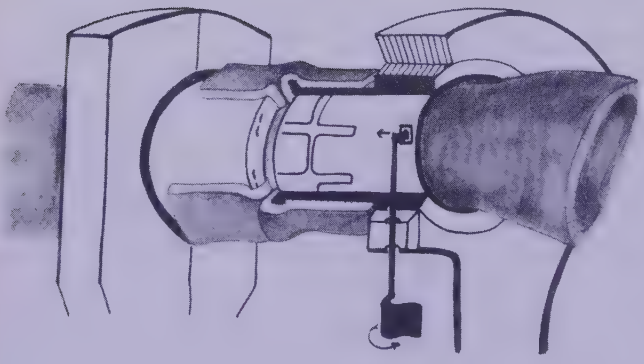

Fig. n° 2 - Vue de l'instrument ASC_4 partiellement ouvert.

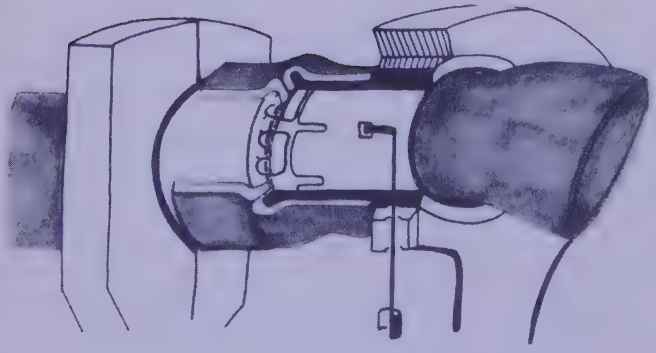

Fig. n° 3 - Un poussoir permet d'actionner les agrafes.

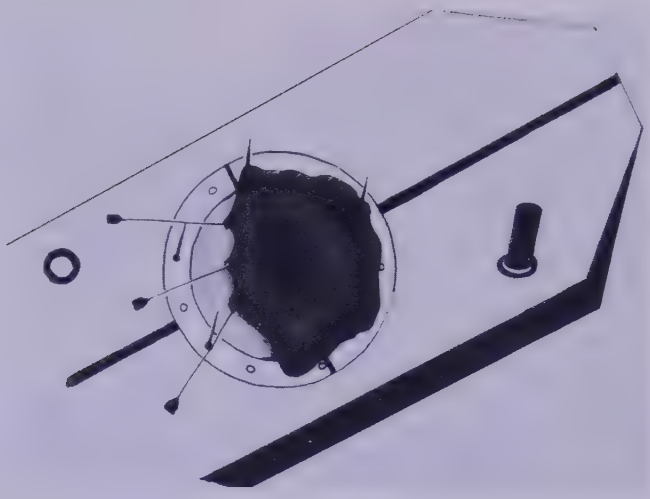

Fig. n° 4 - Eversion d'une extrémité artériolaire sur un anneau de Nakayama.

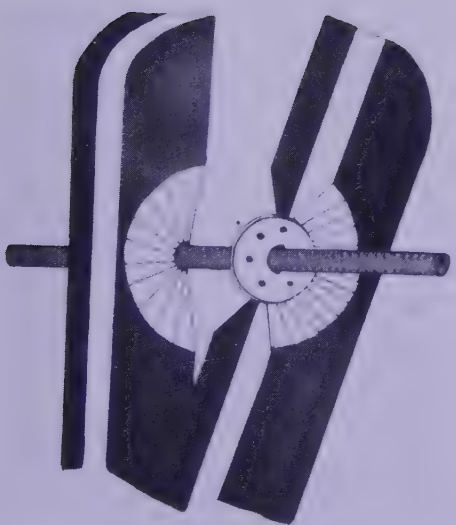

Fig. n° 5 - Aspect de l'anastomose artérielle achevée grâce à l'instrument de Nakayama.

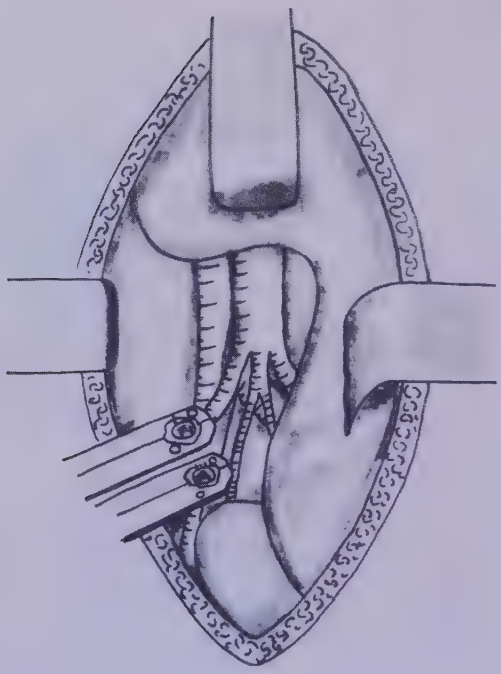

Fig. n° 6 - Mise en place des anneaux de NAKAYAMA sur les vaisseaux iliaques du receveur.

c') Les anastomoses vasculaires.

Les vaisseaux du receveur étant prêts désormais, l'aide qui a préparé le donneur achève rapidement de libérer le transplant en liant, puis sectionnant dans l'ordre uretère, artère et veine rénales enfin. Le greffon est alors " lavé " par 20 cm^3 de sérum physiologique hépariné à la température ambiante, puis chacun des éléments de son pédicule vasculaire est éversé à son tour sur des anneaux de NAKAYAMA d'un calibre identique à ceux employés pour l'artère et la veine iliaques. L'organe est alors placé dans la fosse iliaque et les deux anastomoses complétées, on lève les clamps hémostatiques. (fig. n° 7,8 et 9).

d') Rétablissement de la continuité des voies urinaires excrétrices.

Il reste donc à établir la continuité des voies urinaires excrétrices. Après avoir effectué dans quelques cas une suture termino-terminale urétérale, nous lui préférons actuellement la réimplantation urétéro-vésicale selon une technique simple, monoplan, voisine de celle de CALNE et de DEMPSTER. La vessie étant légèrement extériorisée, on dissocie les couches musculeuses de sa face supérieure sur un centimètre environ à l'aide d' une pince de KELLY. La muqueuse est alors ouverte et l'extrémité inférieure de l'uretère légèrement incisée de manière à obtenir un orifice triangulaire. Trois points d'angles perforants, urétéro-vésicaux, de catgut 0000 sont mis en place,reliés par la suite par trois petits surjets. C'est ainsi que s'achève la transplantation car nous ne voyons point d'avantages à fixer le rein à la paroi ou à le décapsuler.

e') Autotransplantation.

La technique de l'autotransplantation ne diffère en rien de celle de l'allotransplantation. Là encore une laparotomie

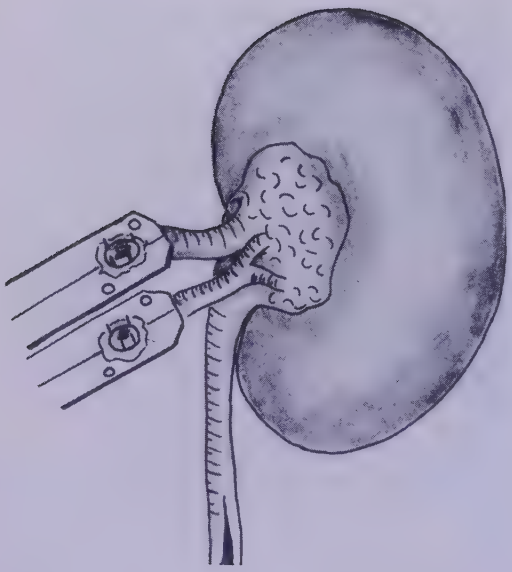

Fig. n° 7 - Préparation du transplant.

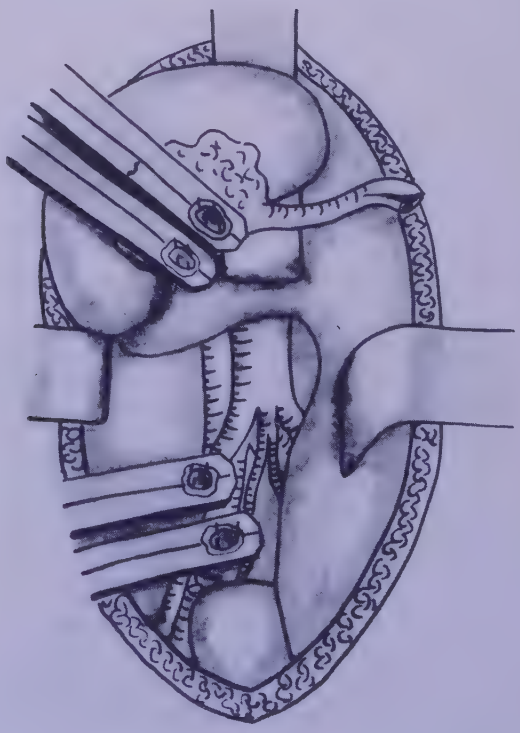

Fig. n° 8 - Mise en place du rein dans la fosse iliaque du receveur.

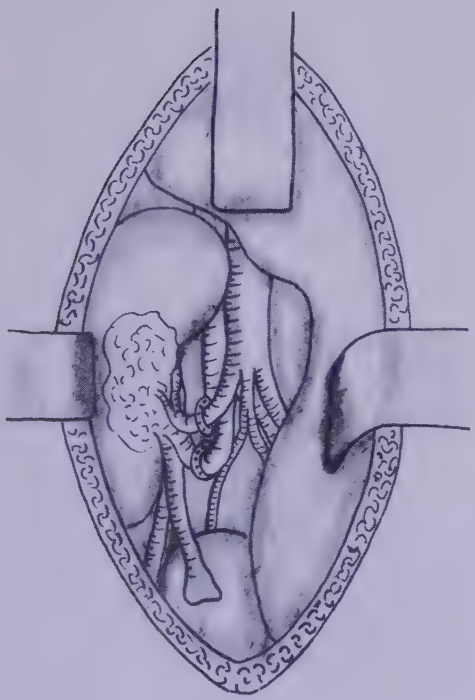

Fig. n° 9 - Transplantation achevée.

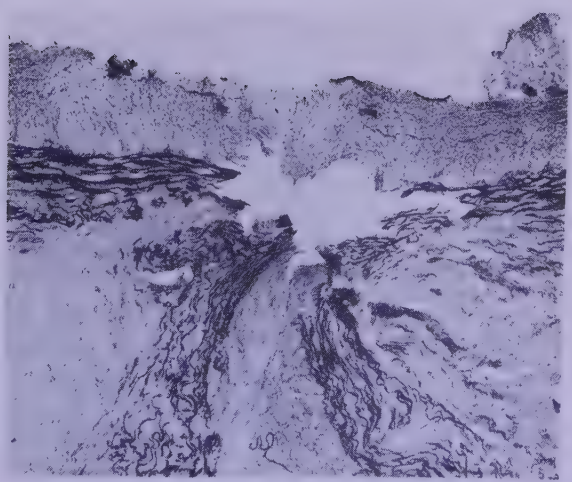

Fig. n° 10 - Coupe histologique d'une suture rénale effectuée 18 mois auparavant à l'aide de l'appareil ASC_4 mettant en évidence une cicatrisation tissulaire parfaite.

xypho-pubienne découvre reins, pédicule iliaque et vessie et les différents temps opératoires se déroulent exactement de la même façon : préparation du transplant puis des vaisseaux iliaques , transplantation enfin de l'organe.

3) Transplantation du rein au cou.

Comme il a déjà été dit et sous les réserves précédemment exposées, la région cervicale se prête bien à l'implantation d'un rein. L'animal étant en décubitus latéral, un billot sous-scapulaire exposant le cou, on aborde les vaisseaux par une incision suivant le bord antérieur du sterno-cleïdo-mastoïdien : on découvre rapidement la veine jugulaire externe, toujours volumineuse chez le chien alors que l'interne, d'un diamètre réduit, est le plus souvent inutilisable. On la dissèque sur une dizaine de centimètres, puis on la récline avec le sterno-cleïdo-mastoïdien et l'on repère la carotide primitive que l'on libère sur une longueur équivalente. Avant de sectionner les vaisseaux et de les anastomoser au pédicule rénal selon la technique que nous venons de décrire, on décolle les téguments du plan musculo-aponévrotique, créant ainsi une logette sous-cutanée pour le futur transplant. L'intervention s'achève par l'extériorisation des 5 derniers centimètres de l'uretère par une contre-incision. Il est apparemment inutile de le fixer à la peau, tout au plus faut-il soigneusement éviter une coudure ou une torsion de ce conduit.

4) Remarques.

Il est évident que les succès techniques et en particulier la qualité des anastomoses vasculaires conditionnent directement-dans l'immédiat au moins- la survie de tout transplant. A cet égard, les modalités opératoires choisies, nous ont donné satisfaction puisque sur 99 greffes nous n'avons accusé que 7 échecs opératoires par thrombose artérielle ou veineuse ou encore par fistule urinaire (un cas). L'emploi des appareils de

suture mécanique, et en particulier l'appareil de NAKAYAMA, permet sans conteste de réduire sensiblement l'ischémie imposée à l'organe et même à long terme (18 mois) la persistance des agrafes ou des anneaux autour du vaisseau - artère ou veine - n'entraîne aucune altération nette de la paroi de ces dernières.

CHAPITRE II.

L'AUTOTRANSPLANTATION RENALE.

A. POSITION DU PROBLEME.

Reconnaissant des impératifs techniques identiques à l'allogreffe, l'autotransplantation permet d'étudier les incidences de l'acte chirurgical, dépouillées de tout contexte immunologique, sur le devenir proche ou éloigné de cet organe. Elle constitue donc, comme le souligne DUNPHY (265), une sorte de " banc d'essai " dans le domaine des greffes d'organes : des résultats satisfaisants ouvrent, en effet, la voie aux allo-voire aux xénotransplantations alors que des insuccès répétés les interdisent.

En fait, le problème est largement résolu, tout au moins en ce qui concerne le rein. Depuis les travaux inauguraux de ULLMANN, de CARREL et GUTHRIE , (158-159) l'on sait qu'un chien pourvu d'un seul autotransplant rénal peut survivre très longtemps. Par la suite DEMPSTER et son école (239,240,241,242) devaient montrer que, quelques semaines après l'implantation, la greffe abdominale avait une filtration glomérulaire et un pouvoir de concentration tubulaire normaux, à la différence de l'autotransplant cervical qui présente une polyurie définitive. Ensuite, MURRAY (644-645), BRICKER (118), EGDAHL et HUME (434) ont entrepris des expériences à long terme et constataient que les troubles fonc - tionnels précoces disparaissaient ultérieurement.

Il nous a toutefois paru indispensable de reprendre une brève série d'autotransplants dans le double but de préciser notre technique opératoire et de mettre au point, chez ces animaux de référence, les diverses investigations biologiques que nous utiliserions par la suite.

B. RECHERCHES PERSONNELLES.

1) Matériel et méthodes de travail.

Dix autogreffes rénales implantées sur le pédicule iliaque avec néphrectomie controlatérale d'emblée ont donc été effectuées sur des chiens de race mêlée, d'un poids compris entre 14 et 24 kg. De ces dix animaux, sept survécurent à long terme et furent sacrifiés après respectivement 7,7,9,12,13,13 et 18 mois : trois d'entre-eux au contraire, devaient décéder dans les suites immédiates de l'intervention du fait d'erreurs techniques : une fois de thrombose artérielle, une fois de thrombose de la veine rénale et, une fois enfin, d'un lâchage partiel de la suture urétéro-urétérale. Seul le premier groupe d'animaux a donc fait l'objet des investigations dont il va être question maintenant.

a) Explorations fonctionnelles.

Sitôt après l'intervention, tous les chiens furent placés dans des cages à métabolisme pendant une période comprise entre deux et trois semaines. Durant ce laps de temps, des contrôles sanguins furent effectués régulièrement toutes les 48 heures avec détermination de l'urée, de la glycémie, de l'hématocrite, de la résistivité, des électrolytes (Na, Cl, K) et des protéines. Les urines de ces animaux, soumis à un régime libre, furent mesurées quotidiennement et firent l'objet des dosages suivants : densité, pH, protéinurie , concentration en Na, Cl, K et urée. Dans quatre cas, les clearances de l'urée et du mannitol ainsi que celle de l'hippuran ont été déterminées au décours du 2 ème puis du 12 ème mois post-opératoire, les deux premières selon la méthode décrite par H. SMITH, la dernière grâce à un traceur radioactif. Chez ces mêmes chiens, le débit sanguin rénal a été mesuré grâce à un débitmètre électromagnétique de fabrication norvégienne (NYCOTRON) selon des modalités qui seront décrites en détail dans un prochain chapitre. Par la suite, chez tous les animaux survi -

vants, des contrôles sanguins et urinaires - avec notamment une épreuve de VOLHARDT - furent effectués à intervalles réguliers.

b) Explorations morphologiques.

Afin de se rendre mieux compte de l'aspect morphologique des transplants, nous avons pratiqué systématiquement une urographie intra-veineuse ainsi qu'une artériographie rénale sélective selon la méthode de SELDINGER -ÖDMAN à la sixième semaine post-opératoire : ces mêmes examens furent répétés peu avant le sacrifice de l'animal, le transplant étant alors prélevé aux fins d'examen histologique. Dans cet ordre d'idée , des coupes de différents plans ont été étudiées après coloration par l'hématoxyline, éosine, le periodic-acid Schiff et le trichrome de Masson. Dans quelques cas, nous avons également eu recours à une coloration à la pyronine et à celle de WEIGERT.

2) Valeur fonctionnelle de l'autotransplant rénal.

a) Répercussions immédiates de l'autotransplantation.

Dans les suites immédiates de l'intervention , nous n'avons pu constater que des altérations mineures de la fonction rénale, à l'encontre de ce que notaient DEMPSTER, MURRAY, HUME et avec eux la majorité, sinon la totalité, des auteurs. Les différentes constantes sanguines n'étaient pas ou très peu modifiées (notamment le taux d'urée) et sont revenues à la normale en moins d'une semaine en moyenne. De même, trois jours après la transplantation, volume, densité, urée et chlore urinaires affectaient leurs taux usuels et les tubes étaient parfaitement à même de répondre à la surcharge osmotique secondaire à la restriction hydrique, éliminant des urines, dont la densité s'est parfois élevée, jusqu'à 1055. (fig. n° 11). Somme toute, dans notre série expérimentale et sur la foi des explorations, certes assez grossières, que nous avons rapportées, le rein autotransplanté dans la fosse iliaque s'est apparemment comporté comme un rein normal dès la

première semaine post-opératoire. La divergence entre nos résul - tats et ceux signalés dans la littérature s'explique, à notre avis, par la réduction du temps d'anoxie imposé au greffon grâce à l'emploi des sutures mécaniques pour les anastomoses vasculaires. Signalons aussi que le débitmètre nous a permis de montrer que dans ces conditions le transplant ne subit aucune diminution d'irriga - tion, même dans les premiers jours qui suivent l'intervention.

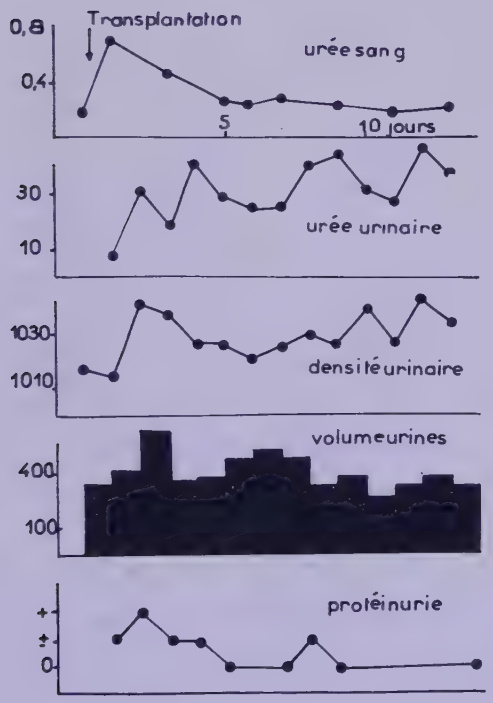

Fig. n° 11 - Fonctions de l'autotransplant rénal implanté dans la fosse iliaque, dans les premiers jours post-opératoires.

b) Le fonctionnement de l'autotransplant rénal à longue échéance.

Ultérieurement, l'ensemble des contrôles humoraux , sanguins et urinaires, effectués régulièrement chez nos sept chiens, se sont avérés normaux dans la totalité des cas. Les épreuves de VOLHARDT de restriction de l'apport hydrique, poursuivies pendant 12 ou 24 heures, ont fait la preuve d'un pouvoir de concentration tubulaire toujours satisfaisant même au bout de 18 mois. Dès le deuxième mois post-opératoire, les clearances de l'urée, du mannitol et de l'hippuran, dans les quatre cas où elles ont été déterminées, ont été égales ou supérieures aux valeurs moyennes pour un rein intact (1,92 cm^3/min/kg p, pour l'inuline ou le mannitol, de 6,25 cm^3/min/kg p pour l'hippuran selon H. SMITH.) Il semble, par ailleurs, qu'avec le temps, la fonction de l'autotransplant ait tendance à s'améliorer : en effet quatre fois sur quatre, les clearances répétées un an après l'implantation se sont révélées meilleures que les premières du 2 ème mois. (tableau n° I).

Des constatations analogues peuvent être faites en ce qui concerne le débit sanguin rénal. Certes, les différences observées entre les deux séries de chiffres, séparés par un intervalle de temps d'au moins dix mois, ne sont pas statistiquement significatives : elles restent néanmoins, hautement suggestives. Ajoutons en outre que tous ces animaux sont demeurés normotendus. (tableau n° II).

Nous avons pleinement conscience de l'insuffisance de nos investigations biologiques, de leur petit nombre, de leur grossièreté et de leur manque de diversité. A aucun moment nous n'avons tenté d'analyser avec finesse la fonction de ce rein totalement dénervé et de voir s'il perdait ou non son pouvoir d'autorégulation comme le suggèrent certains travaux de BOUNOUS (101-104) notamment. Toutefois, nous tenons à le repéter, l'autotransplantation ne constituait pas, une fin en soi , mais simplement une étape nécessaire pour la continuation de ce travail.

POUVOIR D'EPURATION DES AUTOTRANSPLANTS RENAUX.

Chiens	Total :	Clearance urée cm^3/min.	Clearance urée cm^3/min/kgp	Clearance mannitol cm^3/min.	Clearance mannitol cm^3/min/kgp	Clearance hippuran cm^3/min	Clearance hippuran cm^3/min/kgp
1 a		40	1,6	45	1,8	140	5,6
1 b		41	1,67	41,5	1,67	182	7,3
2 a		26	1,53	38	2,22	190	11, 15
2 b		36	2,12	50	2,95	250	14, 7
3 a		42	2,47	53	3,12	190	11, 3
3 b		56	3,28	62	3,67	200	11, 8
4 a		27	1,68	30	1,88	96	6
4 b		25	1,58	41	2,56	118	7,35

a) clearances au cours du 2° mois post-opératoire

b) clearances au cours du 12° mois post-opératoire

TABLEAU n° I

APPORT SANGUIN RENAL

Chiens	Poids chien en kgs	Poids rein en gr.	Durée implantation en mois	Débit cm^3/min.	Débit cm^3/min/kgp	Débit cm^3/min/g/ rein
1	25	84	14	2oo	8	2,38
2	17	90	13	315	18,5	3,5
3	17	85	13	270	15,8	3,17
4	16	60	12	140	7,75	2,34

TABLEAU n° II

3) Aspect morphologique de l'autotransplant rénal.

Contrairement à notre attente, si elles peuvent éventuellement déceler le développement secondaire d'une sténose sur la voie artérielle ou urinaire excrétrice, les angiographies rénales sélectives ainsi que les urographies intra-veineuses n'apportent que peu de renseignements sur l'évolution morphologique de l'autotransplant. Elles gardent, cependant, la valeur de documents. Par contre, l'étude macroscopique et histologique de ces reins est autrement fructueuse. (fig. n° 12 et 13).

a) Aspect macroscopique.

Selon DEMPSTER, dans les suites immédiates de l'intervention, l'autotransplant est le siège d'un oedème discret, assez rapidement réversible. On l'attribue généralement à la section des lymphatiques : le rétablissement spontané de ces connexions comme le montrent de récents travaux, explique sa régression progressive.

Ultérieurement , le rein autotransplanté revêt un aspect macroscopique essentiellement normal. Tout au plus est-on frappé par l'accroissement notable de sa taille, correspondant à une augmentation pondérale sensible. A l'égal d'un rein intact chez un animal ayant subi une néphrectomie controlatérale, l'autotransplant rénal est donc parfaitement à même de subir une hypertrophie compensatrice (14 - 645). En moyenne, cette hypertrophie atteint 30 % environ du poids initial de l'organe : il est intéressant de noter que l'écart qui sépare les deux séries de clearances effectuées au 2 ème et au 12 ème mois post-opératoire est du même ordre de grandeur. Il semble donc bien s'agir d'un accroissement du parenchyme fonctionnel du rein.
(tableau III et fig. n° 14). (fig. 14 : hors texte)

Fig. n° 12 - Angiographie rénale sélective d'un auto - transplant rénal 12 mois après son implantation.

Fig. n° 13 - Urographie intraveineuse 9 mois après autotransplantation.

EVOLUTION DU POIDS DES REINS AUTOTRANSPLANTES

Chiens	Poids du rein immédiatement avant la transplantation (en gr)	Poids du rein autotransplanté (en gr)	Différence (en gr)	Temps d'implantation (en mois)
1	67	84	+ 17	18
2	46	72	+ 26	7
3	54	62	+ 8	9
4	56	60	+ 4	13
5	47	53	+ 6	7
6	65	90	+ 25	12
7	63	85	+ 22	13
moyenne	57 $\pm$ 8,1	72 $\pm$ 14,4		

TABLEAU n° III

b) Aspect histologique.

Histologiquement, les sutures artérielles ou veineuses, effectuées à l'aide de l'appareil soviétique ASC_4 , apparaissent tout à fait satisfaisantes : à ce niveau, en particulier, l'on ne note ni réactions scléreuses exubérantes ni granulome de résorption giganto-cellulaire, mais, à l'encontre , une cicatrisation endothéliale parfaite. Malheureusement, malgré tout nos efforts il nous a été impossible d'obtenir, jusqu'ici, des coupes valables des anastomoses réalisées avec l'instrument de NAKAYAMA par suite de la persistance de l'anneau autour des vaisseaux. A l'opposé des travaux de COUCH (197), nous n'avons jamais observé de régénération nerveuse au niveau du plexus rénal dont les éléments nous ont paru vides de toute fibre noble et envahis par une discrète prolifération schwanienne.(fig. n° 15).

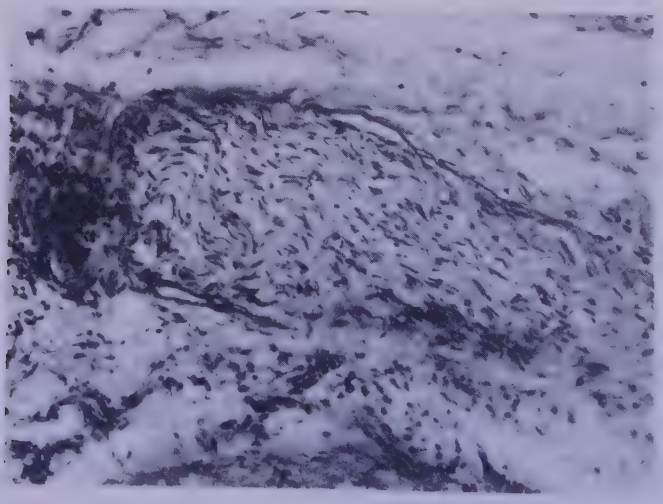

Fig. n° 15 - Dégénérescence complète d'un élément nerveux du pédicule rénal 18 mois après autotransplantation de ce rein.

Si les tubules rénaux sont essentiellement normaux (fig. n° 16) les glomérules tout en étant indemnes de lésions grossières, sont, en règle, légèrement augmentés de volume comme le confirment les mesures précises de MURRAY (645). En dehors de rares travées fibreuses d'allure cicatricielle, l'interstitium présente, çà et là, des plages d'infiltration cellulaire. Comme nous le verrons plus loin,cet aspect correspond de très près à celui des allotransplants primaires non modifiés d'autant plus que, cytologiquement;la composition de cet infiltrat est la même dans les deux cas. (WU et MANN (883), PORTER et CALNE (700).

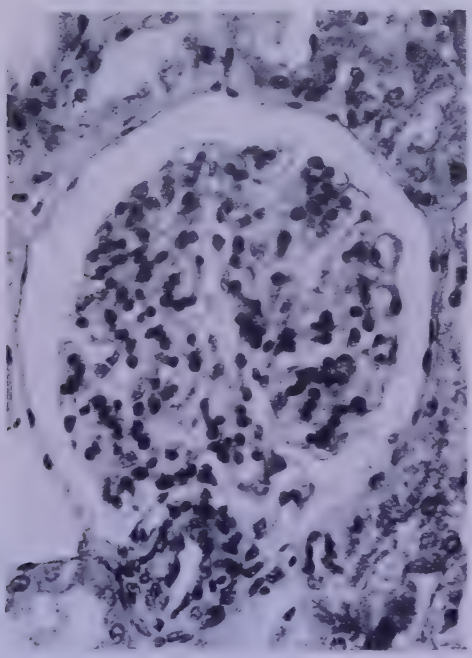

Fig. n° 16 - Coupe histologique d'un autotransplant implanté 18 mois auparavant et montrant des structures glomérulaires et tubulaires normales.

Il est toutefois infiniment moins marqué ici que chez les homo - transplants. Signalons enfin que les artères et artérioles intra-parenchymateuses sont indemnes de toute altération.
(fig. n° 17 et 18).

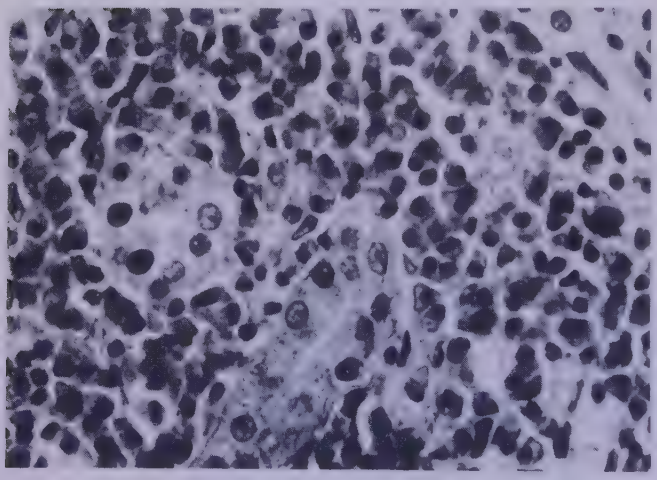

Fig. n° 17 - Infiltration lympho-plasmocytaire au sein d'un autotransplant rénal.

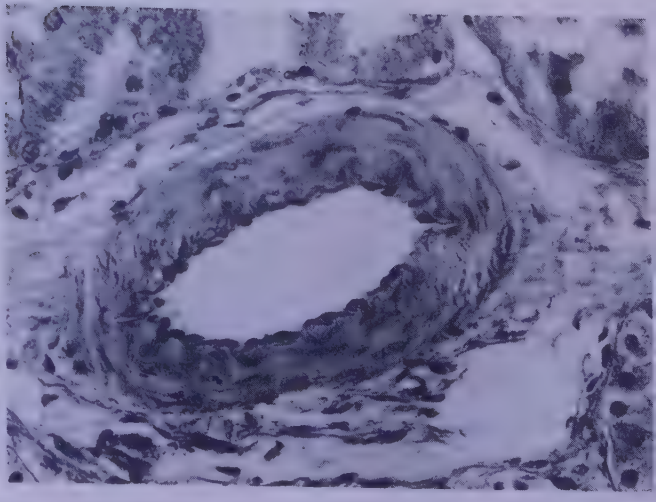

Fig. n° 18 - Artériole intra-parenchymateuse d'apparence normale.

4) Possibilités d'applications de l'autotransplantation rénale.

Somme toute, sur la foi des investigations biologiques et morphologiques pratiquées, l'autotransplant rénal se comporte dès la fin de la première semaine post-opératoire comme un rein entièrement normal malgré la dénervation totale, l'interruption momentanée de ses connexions lymphatiques et le changement " d'habitat ". Ces conclusions- en accord dans leurs grandes lignes avec celles de DEMPSTER, de MURRAY, de BRICKER, de HUME et qui prouvent, une fois de plus, que le rein peut se passer de son innervation propre, permettent d'envisager un certain nombre d'applications pratiques de l'autotransplantation :

- en clinique humaine, son domaine est, certes, des plus restreint. Tout au plus peut-elle être employée, comme elle l'a déjà été avec succès dans deux cas par HARDY (394-396), pour pallier à des pertes de substance étendues d'un uretère ;

- elle trouve par contre sa pleine mesure, en expérimentation dans le domaine de la conservation prolongée des organes par oxygénation hyperbare, perfusions extra-corporéales ou encore hypothermie, car, écartant l'épineux écueil immunologique, elle réduit le problème à la seule survie du rein en fonction des différents procédés préconisés. L'autotransplantation offre ainsi un excellent moyen d'étude.

TROISIEME CHAPITRE :

L'ALLOTRANSPLANTATION RENALE PRIMAIRE CHEZ LE CHIEN

CHAPITRE III

Première partie.

LE REJET DE L'ALLOTRANSPLANT PRIMAIRE CHEZ L'ANIMAL NON MODIFIE
ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ANURIE DU TRANSPLANT.

A. EVOLUTION DE L'ALLOTRANSPLANT RENAL PRIMAIRE CHEZ L'ANIMAL NON MODIFIE.

Comme nous l'avons signalé en son temps, les premiers auteurs qui se sont intéressés aux greffes rénales, tout occupés par l'aspect purement technique de la transplantation, n'ont point toujours su distinguer avec suffisamment de netteté et de rigueur les différences fondamentales qui séparent l'évolution de l'allo-transplant rénal primaire de celle de l'autotransplant. Si la distinction formelle entre ces deux catégories de greffes ne devait apparaître qu'avec les travaux de LEXER puis ceux de WILLIAMSON (867-868) et d'IBUKA (445-446), elle ne trouvait sa pleine signification que bien plus tard sous l'impulsion de DEMPSTER (224,231-238) et de SIMONSEN (769-771). Le rejet de l'organe homologue par le receveur est donc chose bien établie aujourd'hui et nul ne le conteste plus. Ses modalités cliniques et biologiques sont connues dans leurs grandes lignes, mais son mécanisme intime demeure, en grande partie, mystérieux malgré les très nombreux travaux qui lui ont été consacrés et auxquels nous aurons l'occasion de faire largement appel par la suite. Mais avant que d'aborder l'étude physiopathologique de rejet de l'allotransplant rénal primaire, il nous

paraît bon de rappeler les grands traits de l'évolution clinique d'une telle greffe non modifiée. Nous utiliserons pour ce faire notre propre matériel expérimental se composant de 25 homotrans - plants que nous avons laissé évoluer sans aucune tentative d'immunosuppression et dont nous comparerons les résultats, chemin faisant, avec les données de la littérature médicale. Il s'agit de vingt " greffes au cou " chez des animaux ayant conservé leurs propres reins et de 5 greffes abdominales avec double néphrectomie concomitante.

1) Evolution clinique de l'allotransplant rénal primaire non modifié.

a) Allotransplant abdominal.

A l'égal de l'autotransplant, immédiatement après l'ouverture des clamps hémostatiques, plus rarement après un laps de temps de quelques minutes, l'allotransplant rénal primaire se recolore et se met à sécréter une urine limpide, apparemment normale. Dans les 2 ou 3 premiers jours pos-opératoires, le comportement de l'animal est entièrement satisfaisant. Rapidement cependant son état général s'altère : il devient anorexique et refuse dans certains cas, rares il est vrai, tout ingestat hydrique, pour mourir bientôt, hypothermique, dans un tableau d'urémie terminale. Il s'en faut, d'ailleurs, que l'urémie aiguë soit la seule cause de mort chez de tels animaux : en effet, en dehors des complications post-opératoires, habituelles chez le chien au tout premier rang des - quelles il faut citer l'atélectasie pulmonaire massive, l'on trouve, avec une fréquence anormale et encore inexpliquée à notre connaissance, des invaginations intestinales étendues du grêle. Ces dernières ont été mentionnées par un grand nombre d'auteurs non seulement au décours des greffes rénales, mais également dans les suites des transplantations hépatiques (601,602).

Il semble donc que, chez le chien tout au moins, les greffes

d'organes prédisposent à ce genre d'accidents. (fig. n° 19). (hors texte).

b) Allotransplant cervical.

Pour l'allotransplant cervical, les choses se passent d'une manière légèrement différente, mis à part le fait que l'uré - mie ne se développe point par suite de la présence des deux reins propres de l'animal. Chez ces chiens, en effet, l'on constate, assez fréquemment, l'apparition d'un véritable syndrome toxique décrit par DEMPSTER (232) dès 1955 et qu'on ne rencontre guère dans les transplantations iliaques. Il groupe toute une série de manifestations - telles des poussées fébriles importantes, une anorexie complète, une hypertension artérielle marquée sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir ultérieurement. Ces symptômes qui ne s' expliquent sans doute pas totalement par des phénomènes infectieux locaux disparaissent avec l'ablation du transplant. Ils sont comparables à ceux que l'on peut observer chez des animaux mis en parabiose (WOODRUFF) (877) et reconnaissent donc, en partie au moins, une origine immunologique.

2) Fonction de l'allotransplant rénal primaire non modifié.

a) Allotransplant iliaque.

Dans les suites immédiates de l'intervention, l'allotransplant rénal primaire secrète généralement d'assez abondantes quantités d'urines. Leur densité est satisfaisante, mais dépasse exceptionnellement 1030 même si l'on restreint l'apport hydrique de l' animal. Si la concentration en urée urinaire peut dans certains cas, avoisiner les taux usuels, la fonction de l'homogreffe n'est, à aucun moment, l'égale de celle d'un autotransplant. La protéinurie persiste tout au long de la brève histoire et, d'autre part, un tel rein est incapable de réagir correctement face à une surcharge osmotique : en particulier, il ne peut pas concentrer son excrétion

sodée en présence d'un apport salin exagéré (DEMPSTER)(226). Rapidement cependant, au bout de deux ou trois jours, rarement plus, ses potentialités fonctionnelles s'amenuisent : l'on assiste généralement au développement d'une polyurie insipide, avec des urines qui n'ont plus guère la valeur que celle d'un ultra-filtrat plasmatique. Puis brusquement, tout s'arrête tandis que s'installe une anurie dramatique, définitive et irréversible qui coïncide avec la mort du transplant.(fig. n° 20)

Dans les premiers jours, l'allotransplant est pourtant à même de maintenir l'homéostasie sanguine. Bien plus, selon LEFEBVRE (512), si on pratique la greffe chez des animaux rendus urémiques par une double néphrectomie effectuée un ou deux jours auparavant, elle est capable de faire diminuer le taux de l'urée sanguine et de corriger, partiellement au moins, les troubles de l'équilibre acido-basique. Très rapidement cependant, l'urée augmente ainsi que la créatinémie. Il n'y a pourtant, même au stade terminal de l'évolution clinique qu'un minimum de perturbations hydro-électrolytiques : la relative briéveté de cette phase ne leur laissant sans doute point le temps de s'extérioriser pleinement.

b) Allotransplant cervical.

Dans ses grandes lignes, l'évolution fonctionnelle de l'allo - transplant cervical chez l'animal ayant conservé ses propres reins est identique à celle de l'homogreffe implantée sur les vaisseaux iliaques. Toutefois, compte-tenu des difficultés que l'on éprouve à recueillir d'une façon précise les urines émises par le trans - plant, le volume de ces dernières est modeste. Mais ici, comme précédemment, le fait central persiste : l'anurie définitive, dont nous allons voir les modalités ci-dessous, se déclenche tout aussi brutalement marquant la déchéance fonctionnelle terminale de l'organe.

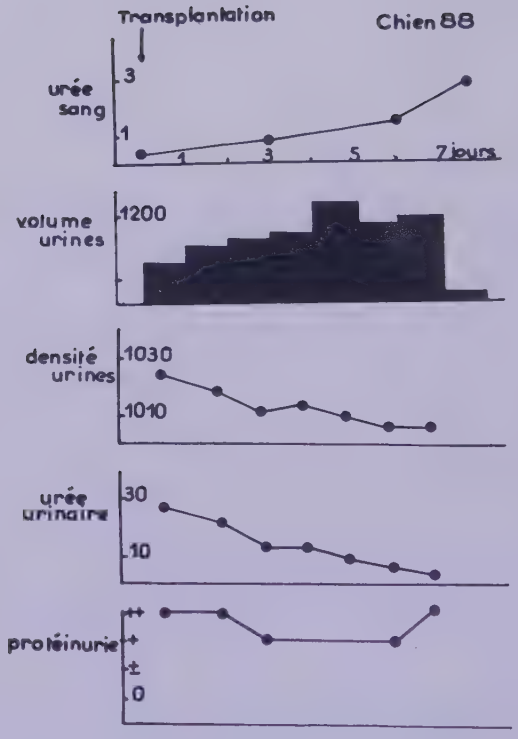

Fig. n° 20 - Evolution fonctionnelle d'un allo-transplant rénal implanté sur les vaisseaux iliaques.

3) Les types d'anurie après transplantation rénale.

En réalité, l'anurie atteignant le transplant rénal n'est pas univoque, mais peut revêtir plusieurs aspects cliniques individualisés par DEMPSTER (228,235,452) et qui ne sont pas tous spécifiques de l'homogreffe.

a) Anurie du type I de DEMPSTER.

L'anurie de type I ou " rein anurique " se caractérise par la non-sécrétion du transplant immédiatement après l'intervention, en l'absence de toute imperfection technique majeure. Réversible parfois chez l'Homme, mais non chez le chien, après quelques jours, voire après une ou plusieurs semaines (EGDAHL et HUME), survenant aussi bien après auto-qu'allogreffe, son incidence est diversement appréciée et son existence même controversée : pour DEMPSTER, elle affecterait environ 5 % des cas. Son mécanisme reste mystérieux : si DEMPSTER l'attribuait au traumatisme opératoire et, en particulier , à la dénervation complète, DEFALCO (222), plus récemment, a imputé son origine, au collapsus artériolo-capillaire cortical dû à la section du pédicule rénal et à l'ouverture de shunts vasculaires cortico-médullaires. Il est cependant vraisemblable qu'une partie au moins des " reins anuriques " soit secondaire à une ischémie opératoire trop prolongée. Quoi qu'il en soit, sur notre série de transplantations, nous n'en avons jamais observé de cas indiscutable.

b) Anurie du type II de DEMPSTER.

L'anurie de type II, survenant généralement de 24 à 48 heures après la transplantation, est la conséquence de malfaçons techniques ayant abouti à la thrombose de l'artère ou de la veine rénales. Favorisée dans une certaine mesure par l'infection, sa fréquence pourrait être diminuée, selon DEMPSTER, par l'emploi sys-

tématique d'antibiotiques à large spectre bactérien.

c) Anurie du type III de DEMPSTER.

L'anurie de type III est de loin la plus intéressante car seule spécifique de l'allotransplant primaire. Comme nous aurons l'occasion de nous y attacher longuement par la suite, nous n'en dirons que quelques mots ici. Due à des réactions immunologiques complexes, sa date d'apparition est variable en fonction de l'espèce animale considérée, et, au sein d'une même espèce,diffère considérablement d'un individu à l'autre. Chez le chien, elle surviendrait, en moyenne, 5,9 jours après l'intervention selon EGDAHL et HUME (274,275), mais l'on connaît d'assez nombreux exemples indiscutables de survie prolongée d'un allotransplant rénal en l'absence de tout traitement immuno-suppressif : 39 et 60 jours dans deux cas de ZUKOSKI (891), 21 jours pour DE KLERK et SCOTT (476), 30 jours pour JEEJEEBHOY. Ces cas demeurent cependant l'exception et non la règle. A cet égard, le chien, si commode pour d'autres raisons, est un animal d'expérience particulièrement malchoisi car il élimine beaucoup plus rapidement le transplant homologue que la plupart des autres espèces.

d) Anurie du type IV de DEMPSTER.

Quant au quatrième type d'anurie, il est l'apanage exclusif de l'animal préalablement immunisé ou sensibilisé par une première greffe cutanée, rénale.... provenant obligatoirement du même donneur et correspond au " second set phenomenon " des auteurs anglo-saxons.

4) Répercussions métaboliques de la transplantation.

En dehors de ses répercussions immédiates sur les équilibres hydro-électrolytique et acido-basique directement imputables à sa fonction propre, l'allotransplant rénal modifie sans doute considérablement le métabolisme de l'hôte et le jeu des grands appareils physiologiques de ce dernier (ROSAS)(733). Entraînant chez le chien un bilan azoté négatif, il s'accompagne d'une hyperleucocytose sanguine avec nette éosinophilie (DEKLERK)(476) due, selon SCOTT, à une hypersécrétion cortico-surrénalienne. En réalité, le fait le plus saillant demeure l'immunisation du receveur, qui sera envisagée dans un prochain chapitre.

5) Aspect macroscopique de l'allotransplant rénal primaire.

L'aspect morphologique, aussi bien macroscopique qu'histologique d'ailleurs, de l'allotransplant rénal primaire, achève de lui conférer une allure tout à fait singulière.

a) Phase initiale.

Dès le deuxième-troisième jour postopératoire, parfois plus tôt encore, on constate une augmentation de volume considérable de l'organe, bien supérieure à celle que l'on notait pour l'autogreffe, puisque, dès ce stade, elle atteint 60 % et plus du poids initial du rein. (DEMPSTER,WOODRUFF) (877). Correspondant à un oedème généralisé,touchant aussi bien le parenchyme noble que les voies excrétrices,cet accroissement pondéral ne fera que s'accuser ultérieurement tandis que la teneur en eau de l'organe augmente (WILLIAMS,TYLER et DEMPSTER)(830-866). Il constitue, comme nous le verrons par la suite, un critère,certes grossier , mais néanmoins fort utile,de l'efficacité des différentes drogues qui,en principe,évitent son apparition ou, du moins, modèrent son importance.

b) Au moment de l'anurie.

Au moment de l'anurie terminale, l'allotransplant a doublé ou triplé de poids, parfois plus encore. Mou et friable, il se laisse aisément décapsuler et les adhérences qu'il a pû contracter précédemment avec les tissus voisins - téguments dans le cas de greffe au cou ou épiploon s'il s'agit d'un transplant iliaque - se libèrent spontanément. Incisé alors qu'il conserve encore ses connexions vasculaires, il ne saigne plus guère, mais la tranche de section laisse sourdre quelques gouttes de sang baveux et noirâtre. (fig. n° 21) (hors texte)

A la coupe, la zone corticale est hypertrophiée, d'aspect hétérogène. A côté d'endroits ischémiés, blanchâtres, il existe, en effet, de véritables infarcissements veineux segmentaires contrastant, çà et là, avec des plaques hémorragiques. Généralement, la médullaire rénale est congestive, de même que les calices et le bassinet alors que l'uretère est plus ou moins nécrotique. Cette nécrobiose urétérale, véritable gangrène ischémique, est importante à souligner comme le remarque DEMPSTER. Particulièrement facile à mettre en évidence en cas d'allotransplantation cervicale, elle constitue, en effet, un excellent symptôme du rejet définitif de la greffe - dont elle est un signe avant coureur.

c) Après l'anurie.

Lorsque le transplant est laissé en place après l'arrêt sécrétoire, il se transforme, en l'espace de 24 ou 48 heures, en une masse puriforme, nauséabonde, qui s'infecte très rapidement. Cette contamination bactérienne est donc uniquement terminale et ne peut, en aucun cas, être considérée comme un facteur causal du rejet comme l'avait cru WILLIAMSON.

6) Aspect histologique de l'allotransplant rénal primaire.

L'aspect histologique de l'allotransplant rénal primaire est non moins caractéristique que son allure macroscopique.

a) Infiltration cellulaire interstitielle.

En réalité, le fait le plus frappant et le plus évident consiste en une infiltration cellulaire interstitielle massive particulièrement marquée au niveau du cortex.

a' Nature de l'infiltration interstitielle.

Cet infiltrat se compose essentiellement de trois catégories de cellules entre lesquelles existent toutes les formes de passage, ce qui ne simplifie nullement leur nomenclature. Deux d'entre-elles sont bien individualisées et correspondent respectivement au petit lymphocyte et au plasmocyte mature : ce ne sont cependant pas, et de loin, les plus nombreuses. La majeure partie de l'infiltration interstitielle, en effet, est constituée par des cellules volumineuses, moins basophiles que le plasmocyte mûr, au noyau plus clair que celui de ce dernier, volontiers tourmenté. Ressemblant aux cellules qui envahissent l'allogreffe cutanée (RUSSEL) (742) ainsi qu'à celles qui peuplent le ganglion lymphatique drainant une telle greffe (MATHE et BINET) (79), (fig. n° 22 et 23)leur dénomination exacte est encore l'objet de controverses : " histiocytes " ou " grands lymphocytes " pour les uns, elles deviennent pour les autres " cellules lymphoïdes " (lymphoid like cells de RUSSEL) ou encore " cellules intermédiaires " (FAGRAEVS)(283) ce qui marque au mieux l'imprécision à laquelle on en est réduit à leur égard. Particulièrement riches en ribosomes comme l'ont montré les travaux de microscopie électronique de PORTER et CALNE (700,702,705), elles ont une teneur élevée en ARN, ce qui explique leur affinité tinctoriale pour le vert de méthyl-pyronine qui les colore électivement

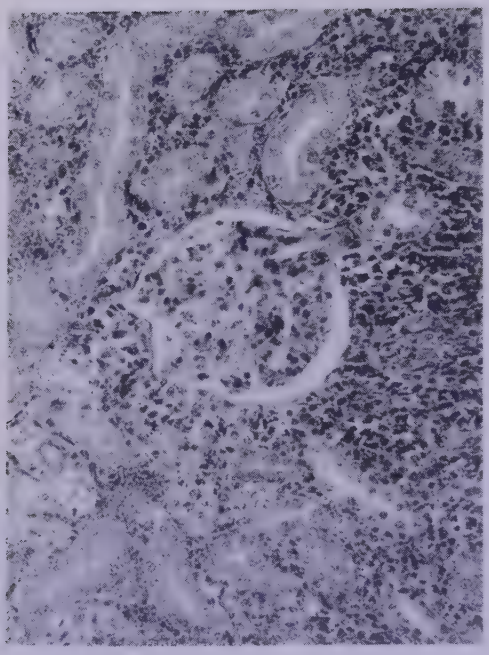

Fig. n° 22 - Infiltration cellulaire interstitielle massive atteignant l'ensemble du cortex rénal.

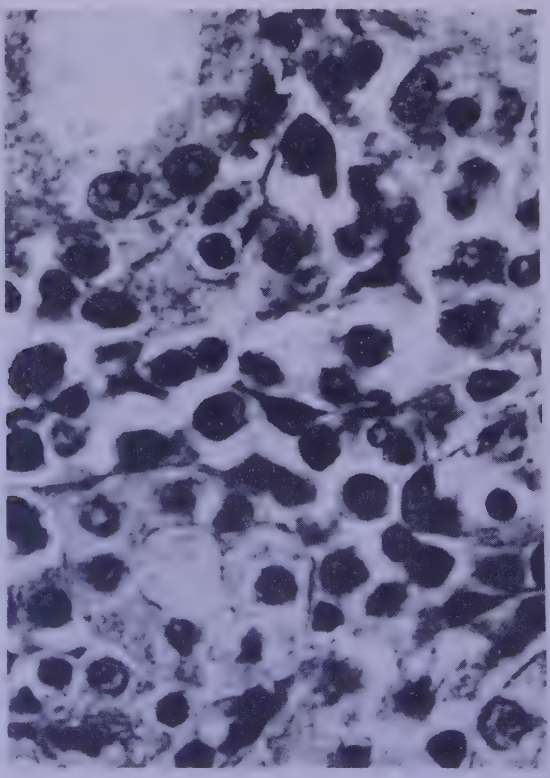

Fig. n° 23-Infiltration cellulaire de rein allotransplanté:on reconnaît facilemement les éléments lympho-plasmocytaires envahissant l'interstitium rénal.

en rouge vif.

Selon PORTER et CALNE, 4% environ de ces cellules incorporent la thymidine tritiée injectée directement dans l'artère rénale, indiquant ainsi l'activité de leur synthèse d'acide désoxyribonucléique. Il est donc vraisemblable, sinon certain, qu'elles puissent se diviser au sein de l'interstitium rénal et, en fait, les images de mitose ne sont pas exceptionnelles (WOODRUFF)(877).

Enfin, à côté de ces trois types cellulaires prépondérants, l'on note la présence de macrophages dont le nombre ne devient important que très tardivement dans l'histoire de l'allotransplant rénal ainsi que celle d'îlots d'hématies.

b') Chronologie de l'infiltration cellulaire.

L'infiltration interstitielle du rein allotransplanté est très précoce: exceptionnellement notée dès la sixième heure postopératoire (EGDAHL), elle est pratiquement constante après 24 heures. Discrète au début, elle va en s'intensifiant progressivement en règle générale. Il n'y a pourtant aucun parallélisme entre son importance et l'état fonctionnel de la greffe; elle peut, rarement il est vrai, rester minime ou modérée jusqu'à l'anurie terminale. (Fig. n° 24) Sa nature également est variable en fonction du temps, l'apparition des petits lymphocytes étant toujours la première en date; celle des plasmocytes et des cellules intermédiaires la suivant d'ailleurs de peu. Quant aux polynucléaires macrophages, ils sont contemporains de la phase post-anurique qui marque la dégénérescence puriforme du transplant.

c') Topographie de l'infiltration interstitielle.

L'infiltration interstitielle atteint l'ensemble des structures du transplant, mais d'une manière inégale. Elle est beaucoup plus marquée dans la région corticale, en particulier autour des glomérules et des petits vaisseaux, où d'ailleurs, elle débute que dans la zone médullaire qui est relativement indemne. Au sein

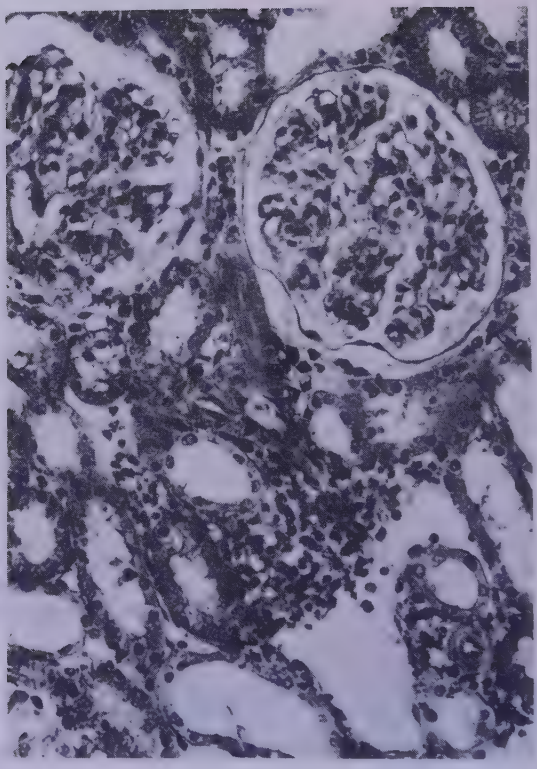

Fig. n° 24 - Début de l'infiltration lymphoplasmocytaire visible sur une biopsie d'un allotransplant primaire effectué 48 heures auparavant.

même du cortex, la densité cellulaire est très forte à certains endroits, négligeable, presque nulle, sur d'autres plages sans que l'on puisse trouver, à cet égard, la moindre ébauche d'une systématisation quelconque. (Fig. n° 25 et 26).

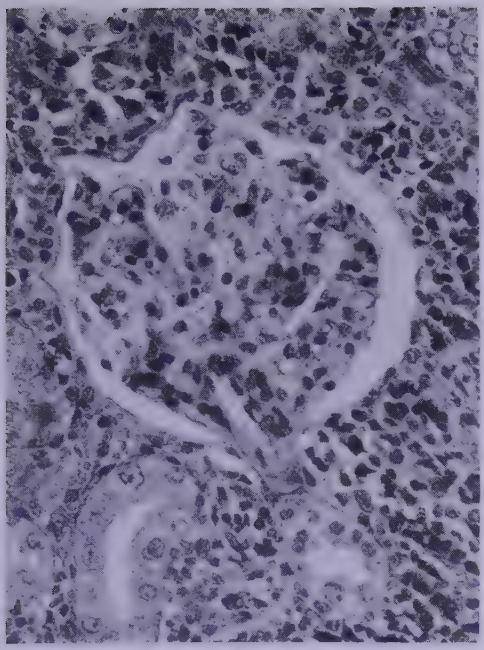

Fig. n° 25 - Infiltration interstitielle massive prédominant autour d'un glomérule dont la structure reste subnormale au sein d'un rein rejeté, en anurie depuis quelques heures.

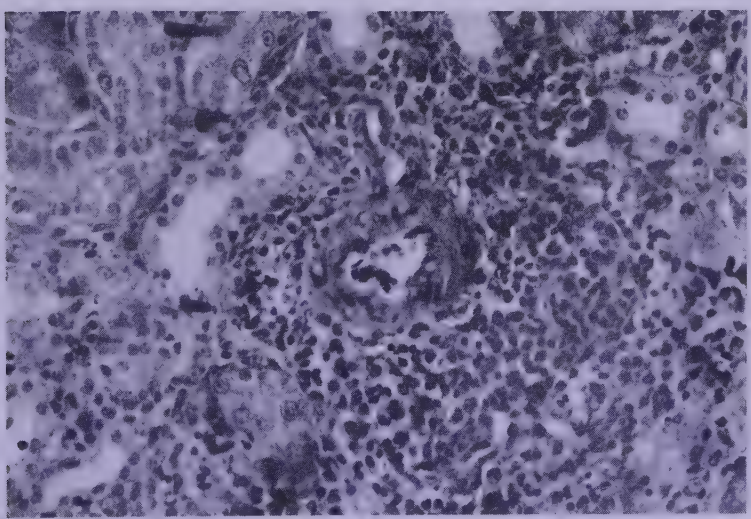

Fig. n° 26 - Ilots de cellules interstitielles périvasculaires (même coupe que sur la fig. n°25).

d' Origine de l'infiltration cellulaire.

La provenance exacte de ces cellules est intéressante à bien des points de vue et a suscité , dans un passé très proche, de nombreuses controverses qui sont loin d'être totalement éteintes aujourd'hui. Les travaux de DEMPSTER, ceux de SIMONSEN suggèrent, en effet, qu'elles sont issues du mésenchyme interstitiel du transplant. Elles entreraient ainsi dans le cadre d'une réaction greffe - contre - hôte (graft-versus host reaction) bien connue dans les transplantations de tissu hématopoïétique (MATHE et AMIEL). Plus récemment pourtant, PORTER et CALNE, grâce au marquage des cellules en division active par de la thymidine tritiée (acide aminé indispensable à la synthèse d'A D N), ont pu prouver qu'une grande partie d'entre elles, sinon la totalité, provenait, en réalité, de l'hôte et non du greffon.

e')Spécificité de l'infiltration cellulaire.

Quoiqu'il en soit, cette infiltration interstitielle constitue l'un des stigmates histologiques les plus manifestes de l'allotransplantation. Elle n'est en rien particulière au rein puisqu' on les rencontre aussi bien dans les transplants hépatiques (STARZL)(788), MIKAELOFF)(601-602) que dans les homogreffes cutanées. Ses différents constituants ne sont pas, en eux-mêmes, spécifiques des réactions immunologiques secondaires à l'histoincompatibilité des tissus mis en présence. Si on peut les retrouver, comme nous l'avons déjà signalé au sein de l'autotransplant rénal, elles apparaissent spontanément, à l'état normal, dans les reins d'assez nombreuses espèces animales, telle la Souris. A côté d'autres types lésionnels, elles se voient dans un fort pourcentage d' affections rénales dont la plupart n'ont aucun rapport, même très éloigné, avec les phénomènes de greffe . Pourtant, nulle part ailleurs que dans les transplantations homologues primaires, elles n'atteignent cette constance et cette densité si remarquables.

b) Lésions glomérulaires et tubulaires.

A l'opposé, les tubes contournés et les glomérules gardent une structure essentiellement normale pendant fort longtemps, plus exactement jusqu'à la période immédiatement préanurique. Les lésions tubulaires commencent alors à la hauteur de la partie proximale du tube contourné distal comme l'ont montré les travaux de DARMADY (216) et DEMPSTER, récemment confirmés grâce au microscope électronique par KOUNTZ (488). Elles évoluent ensuite très rapidement et la lyse tubulaire débute quelques heures après l'arrêt fonctionnel du transplant. Ce n'est que lorsque cette dernière est déjà bien avancée que les glomérules présentent leurs premières altérations morphologiques.

c) Autres modifications histologiques de l'allotransplant rénal primaire.

Les modifications histologiques subies par l'allotransplant rénal en voie d'être rejeté ne se limitent pas à celles que nous avons essayé d'analyser dans les paragraphes précédents. Du fait de leur importance particulière, deux d'entre-elles méritent une mention spéciale.

a') L'oedème interstitiel.

L'oedème interstitiel, séparant tubes et glomérules les uns des autres, atteignant indifféremment l'ensemble du parenchyme noble et les voies urinaires excrétrices, est très précoce, contemporain des premières cellules infiltrantes, le précédant même souvent de peu. Il ne fait que s'aggraver par la suite et représente le substratum morphologique de l'augmentation pondérale du transplant.

b') Les lésions de l'arbre vasculaire intra-parenchymateux.

Les lésions de l'arbre vasculaire intra-parenchymateux - artériolaires et surtout capillaires - sont capitales. Remarquées déjà par les premiers expérimentateurs et notamment par CARREL leur signification réelle a été longtemps méconnue et n'a été soulignée que récemment (KOUNTZ et DEMPSTER) (488). Directement responsables sans doute de l'anurie du transplant, elles seront étudiées, en détail, dans un prochain chapitre : nous tenions, simplement, à les signaler dès maintenant.

7) Le rejet du transplant homologue par le receveur.

Somme toute, après une période immédiate apparemment favorable, les fonctions de l'allotransplant rénal primaire non modifié se dégradent rapidement et s'achèvent par une anurie brutale et définitive. Parallèlement, les structures de l'organe subissent des remaniements considérables qui aboutissent à sa lyse totale. Etranger à l'hôte, l'homogreffe rénale est donc progressivement rejetée par le receveur, véritable " suicide immunologique" pour l'organisme de ce dernier.

B. ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ANURIE DE TYPE III DE DEMPSTER, SPECIFIQUE DE L'ALLOTRANSPLANT RENAL PRIMAIRE.

1) Position du problème.

Le ou les mécanismes par lesquels les cellules infiltrantes et, peut-être, comme le suggèrent les travaux de STETSON (803), les anticorps circulants produits par l'hôte, parviennent à arrêter la sécrétion de l'allotransplant rénal primaire puis à le detruire, demeurent, en partie, inconnus ou demandent encore confirmation. A cet égard, d'assez nombreuses hypothèses ont été , tour à tour, soulevées. Certaines d'entre-elles ne méritent plus guère, aujourd'hui, qu'une simple mention : tel est le cas de l'hydronéphrose aiguë secondaire à une perturbation de la dynamique des voies excrétrices s'opposant au libre écoulement de l'urine, du blocage tubulaire par des cylindres granuleux ou hyalins, ou encore de l'infection du transplant (WILLIAMSON) (867 - 868).

Il est parfaitement possible, par contre, que l'attaque immunologique de l'homogreffe rénale ait, pour premier effet, d'entraîner au niveau des tubes contournés de véritables" lésions biochimiques" (PETERS.) En fait, les modifications les plus précoces que subissent les cellules épithéliales consistent en un bouleversement dans la répartition de leur stock de phosphatase acide et en la perte d'activité de leur bêta-glucosaminidase (DEMPSTER).

A l'heure actuelle pourtant, l'attention de la plupart des auteurs est essentiellement tournée vers les phénomènes ischémiques qui marquent, à certains moments, l'évolution des allotransplants rénaux primaires. Dès 1950, en effet, PRESSMANN devait montrer que les anticorps anti-reins étaient plus ou moins sélectivement adsorbés par l'endothélium vasculaire intra-rénal. Peu après, SIMONSEN et DEMPSTER se livraient à une étude approfondie des lésions morphologiques présentées par les vaisseaux intra-parenchymateux; de plus, grâce à des artériographies rénales et à des injections de

de pièces, DEMPSTER devait montrer qu'au moment de l'anurie, le cortex de la greffe était vraisemblablement ischémié.

A la suite de bien d'autres, nous avons décidé, à notre tour, de nous attacher à cè problème; pour ce faire, nous nous sommes intéressé à trois catégories de données :

a) Nous avons tout d'abord réalisé un certain nombre d' artériographies rénales.

b) Nous avons essayé ensuite, dans la mesure de nos moyens, d'analyser les différentes lésions vasculaires que l'on peut rencontrer au sein de l'allotransplant.

c) Pourtant, la majeure partie de notre effort a porté sur la détermination exacte du flux sanguin des homogreffes rénales.

2) Artériographies rénales.

a) Matériel et méthodes de travail.

Nous avons donc commencé par effectuer chez quatre allotransplants primaires, in vivo, des artériographies rénales sélectives selon la méthode de SELDINGER -ÖDMAN peu avant l'anurie terminale. A cet effet, nous avons utilisé le Vasurix à 75 %, comme produit de contraste, l'injection étant poussée manuellement, et les clichés étant réalisés grâce à un appareil de radiographie standard.

Ultérieurement, les pièces de dix homogreffes rénales, prélevées immédiatement après l'instauration de l'arrêt sécrétoire, ont été injectées par du lipiodol ultra-fluide analogue à celui que l'on emploie couramment pour les lymphographies.

b) Résultats.

Dans l'ensemble, nos résultats ont été assez décevants. En l'absence de sériographe, il est, en effet, difficile d'obtenir des artériographies sélectives de bonne qualité, car l'on ne peut répéter indéfiniment les essais, le chien.supportant très mal le produit iodé. En outre, par suite de l'augmentation de la

résistance à l'écoulement que présentent ces reins, leur imprégnation par le liquide de contraste est mauvaise, et, partant, leur densité radiographique faible. Ces raisons nous ont rapidement incité à abandonner complètement cette méthode.

A certains points de vue, les injections de pièces ont été plus fructueuses. Comme DEMPSTER le remarquait déjà, on constate un étirement considérable des artères interlobulaires, élongation secondaire à l'accroissement volumétrique de l'organe. Le calibre de ces artérioles est également diminué par rapport à celui qu'elles affectent dans un rein normal. L'absence d'injection corticale ne nous a pas paru aussi constante, ni surtout aussi nette que nous l'eussions souhaité, seules certaines zones périphériques, plus ou moins segmentaires, étant avasculaires. (Fig. n° 27).

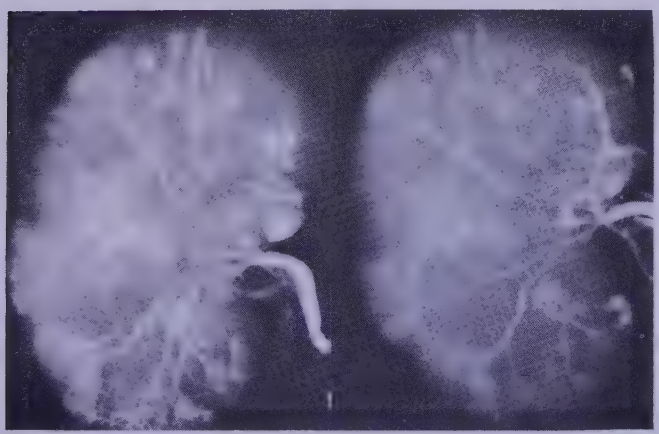

Fig. n° 27 - Injection du même rein à pression variable. En augmentant cette dernière, on peut produire à volonté de fausses images de rupture vasculaire.

c) Discussion.

Comme telle, la méthode est loin d'être exempte de critiques. In vivo, le produit iodé est irritant pour les parois vasculaires et peut être, à lui seul, surtout aux fortes concentrations que nous avons employées, responsable d'un vasospasme intense. Sur pièce la notion de " spasme ", essentiellement dynamique et fonctionnelle, perd toute signification. Enfin, et surtout, en variant les quantités de liquide et leur pression d'injection, l'on peut reproduire des images d'hémorragie intra-parenchymateuse, en partie artificielle, et consécutive à la rupture de vaisseaux fragilisés par les processus du rejet.

3) Lésions vasculaires de l'allotransplant rénal primaire non modifié.

a) Description analytique.

Comme, l'on pouvait s'y attendre, l'étude morphologique, des lésions présentées par l'arbre vasculaire intra-parenchymateux est autrement précise, tout en demeurant parfois d'interprétation délicate et malaisée. A cet égard, notre matériel est représenté par les coupes provenant de 42 allotransplants primaires prélevés,àdeux exceptions près, immédiatement après leur arrêt sécratoire.

a') Artère rénale et principales branches de division.

L'artère rénale et ses principales branches de division intrasinusales,mais extraparenchymateuses, sont le plus souvent indemnes de toute lésion évidente. Cependant, en l'absence de toute erreur technique, lorsque le prélèvement de l'organe a été quelque peu tardif, il n'est pas rare de noter à leur niveau une thrombose fraîche,nullement organisée, mais oblitérant leur lumière en tout ou en partie.Comme nous le verrons ultérieurement, cette thrombose résulte de l' augmentation de la résistance à l' é -

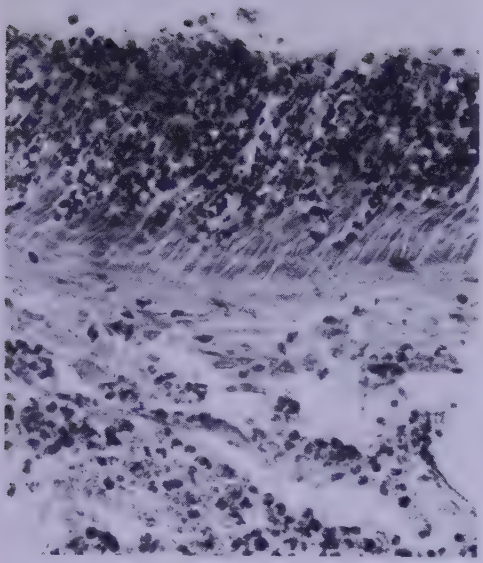

Fig. n° 28 - Envahissement de la média de l'artère rénale par des cellules mononucléées: rein allotransplanté 8 jours auparavant et rejeté.

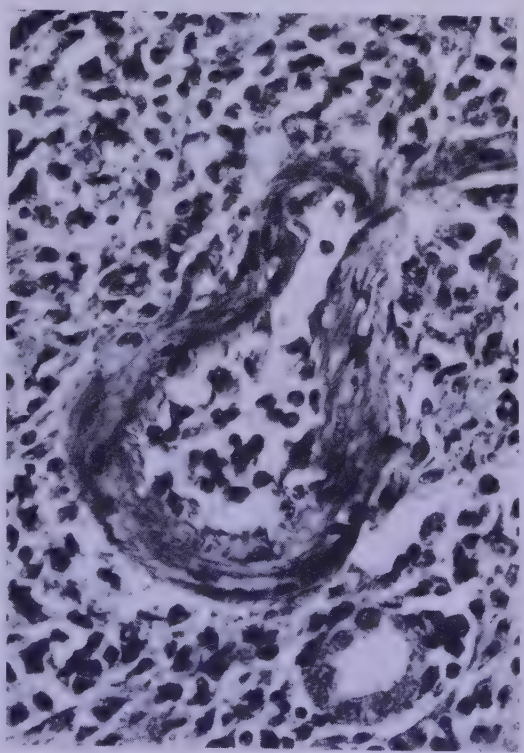

Fig. n° 29-Thrombose intra - artériolaire et nécrose fibrinoïde d'une partie de la média d'une artériole arquée d'un allotransplant rénal primaire prélevé immédiatement après l'arrêt sécrétoire.

coulement présentée par ces reins et ne peut, en aucun cas, être tenue pour responsable de l'échec de la greffe. Enfin, trois fois sur 42, nous avons observé l'envahissement de la paroi artérielle par des cellules analogues à celles qui infiltraient le parenchyme de l'organe et qui pénétraient profondément dans la média jusqu'à la limitante élastique externe. (fig. n° 28).

b) Artérioles intraparenchymateuses.

Un grand nombre d'artérioles, interlobulaires ou arquées, présentent des remaniements structuraux importants qui peuvent atteindre électivement l'une ou l'autre de leurs assises ou bouleverser complètement leur architecture et aboutissent, au moment de l'anurie terminale à un fort pourcentage de thromboses.

La nécrose fibrinoïde de la média n'est pas exceptionnelle et toucherait, selon DEMPSTER et SHACKMANN (238), 4 % environ de ces vaisseaux. Tout récemment d'ailleurs, à la suite des essais infructueux de FISHER (292), HOROWITZ (425-426) a montré, grâce à des anticorps fluorescents, que de fines gouttes de gamma-globulines se déposaient, dès le troisième jour post-opératoire, dans cette partie de l'artère. (fig. n° 29).

L'oedème des cellules endothéliales ainsi que la rupture de leur continuité est assez couramment observée : cependant, ce sont là des modifications difficiles à voir, du moins en microscopie ordinaire car elles sont généralement masquées par la thrombose du vaisseau considéré. Le caillot, qui, à ce moment, en oblitère la lumière, est tout à fait particulier : en effet, entre les mailles assez lâches d'un réseau fibrineux, il n'y a guère d'hématies, mais des débris plaquettaires ainsi que de nombreuses cellules pyronophiles. (fig. n° 30).

Plus rarement, c'est l'ensemble des assises artérielles qui se trouvent remaniées à un tel point qu'elles peuvent être rendues totalement méconnaissables. Adventice et média sont alors envahies par l'infiltration cellulaire interstitielle alors que

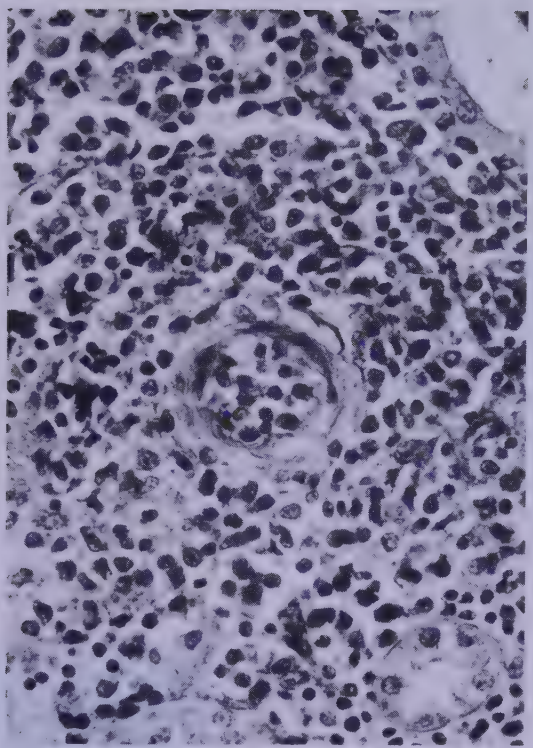

Fig. n° 30 - Thrombose d'une artériole intra-parenchymateuse, oblitérée par un coagulum fibrineux enserrant des cellules mononucléées; (allotrans - plant primaire prélevé 6 jours après l'implan - tation.)

leurs propres tissus sont plus ou moins nécrosés, véritablement dilacérés par un oedème considérable, tandis que la lumière vasculaire est oblitérée. De telleslésions, formant un bloc compact, ressemblent, comme le remarquait SIMONSEN, à celles que l'on peut observer au décours de la périartérite noueuse de KUSSMAUL. (Fig. n° 31 et 32).

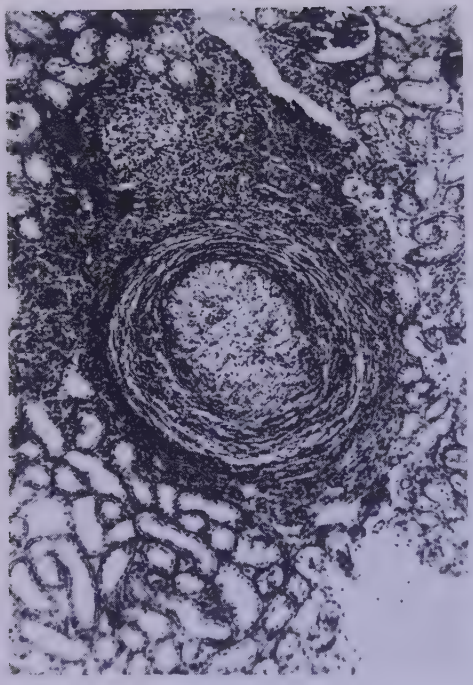

Fig. n° 31 - Biopsie d'un allo-transplant rénal cervical prélevé 72 heures après l'intervention et mettant en évidence un bouleversement complet des structures d'une artériole.

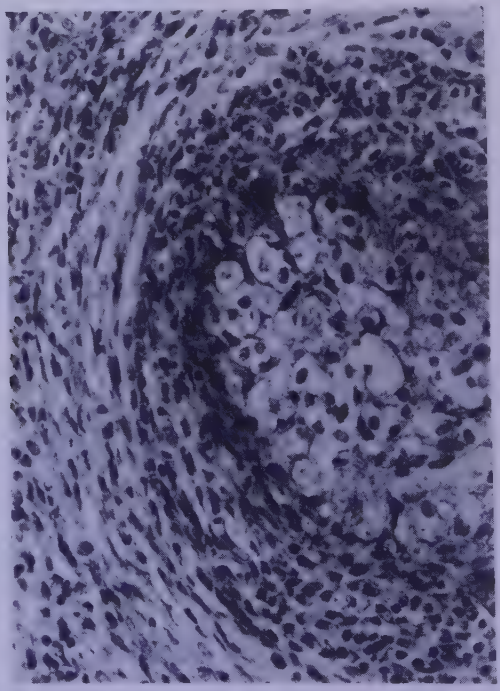

Fig. n° 32- Même coupe que pour la fig. n° 31 : mais à plus fort grossissement, de manière à montrer les détails des lésions endothéliales.

c') Capillaires.

Si les floculus glomérulaires sont, en règle, intacts, il n'en va pas de même en ce qui concerne les capillaires péritubulaires. Leur observation, en microscopie ordinaire, est cependant difficile et pleine d'aléas : dans ces conditions, pourtant, l'on peut distinguer plusieurs degrés d'atteinte lésionnelle. Très souvent, l'on constate que les cellules pyronophiles intravasculaires deviennent marginales et se mettent au contact des cellules endothéliales du capillaire : récemment, grâce au microscope électronique, KOUNTZ et DEMPSTER (488), puis PORTER (700) ont montré qu'il s'établissait entre ces deux catégories de cellules, une solution de continuité avec formation d'une sorte de pont cytoplasmique. Pourtant, surtout au moment de l'anurie, la majorité de ces capillaires est totalement détruite, méconnaissable, ce qui nous amène désormais à l'étude chronologique de ces lésions. (fig. 33 - 34 - 35).

d') Etude chronologique des lésions vasculaires.

A cette fin, nous avons pratiqué, dans cinq cas d'allogreffes cervicales, des biopsies quotidiennes, à ciel ouvert, du transplant. De la sorte, on constate, dès le lendemain de l'intervention, que la margination des lymphocytes dans les capillaires est éminemment précoce. Ce n'est qu'ultérieurement, au bout de 48 à 72 heures que l'on peut observer les premières traces de remaniement des artérioles sous la forme d'un gonflement des cellules endothéliales ; exceptionnellement, dès le troisième jour post-opératoire, quelques-unes d'entre elles peuvent déjà être oblitérées, mais ils ne le sont, avec une certaine fréquence, que tardivement, dans la phase immédiatement préanurique.

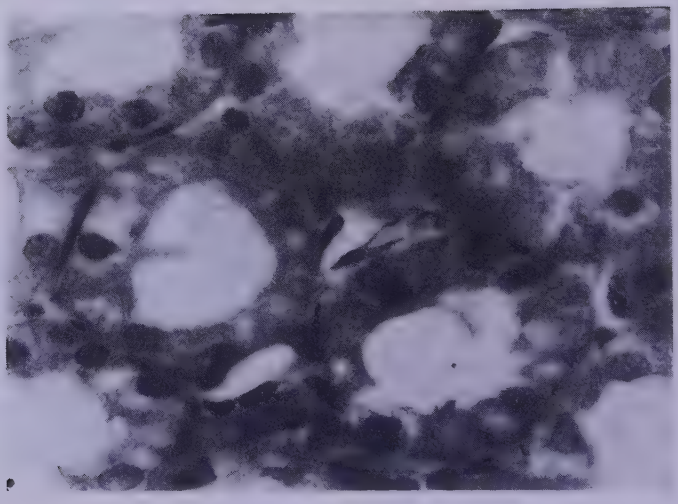

Fig. n° 33 - Capillaire intertubulaire avec début d'oedème des cellules endothéliales. Biopsie d'un allotransplant cervical à la 24 ème heure.

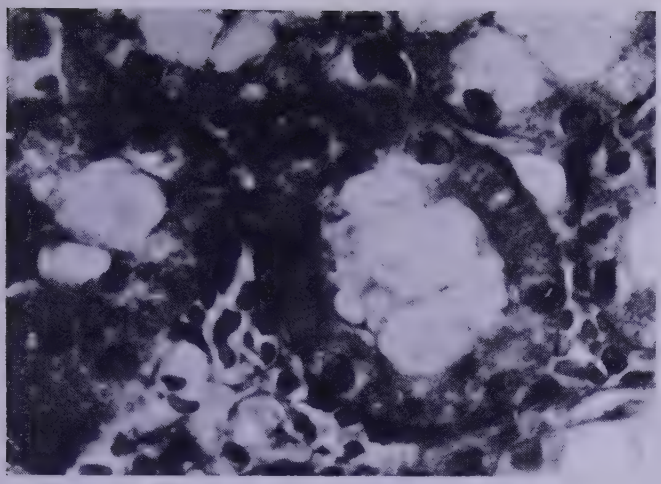

Fig. 34 - Rupture d'un capillaire intertubulaire 48 heures après l'allotransplantation.

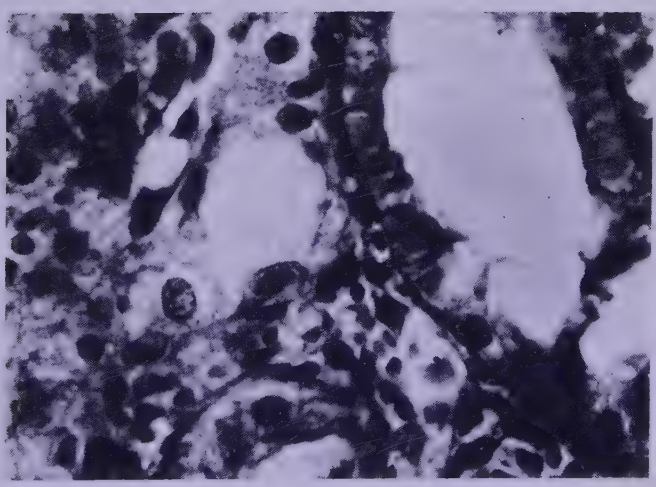

Fig. n° 35 - Autre exemple de rupture d'un capillaire intertubulaire dans un allotransplant rejeté 6 jours après l'intervention.

e') Lésions vasculaires et lésions glomérulo-tubulaires.

Somme toute, l'on peut remarquer, dès maintenant, que les lésions artériolo-capillaires, l'infiltration cellulaire et l'oedème interstitiel ont une évolution chronologiquement parallèle. Tous les trois,précoces dans la brève histoire de l'allotransplant, précèdent l'apparition des lésions tubulaires et glomérulaires. Tout se passe donc comme si entre-eux et ces dernières existait une relation de causalité.

4) Evolution du flux sanguin rénal de l'allotransplant primaire.

Les répercussions de ces lésions artériolo-capillaires sur l'hémodynamique du transplant sont peu ou mal connues; c'est la raison même qui nous a incité à étudier, plus particulièrement, les variations du débit sanguin rénal de la greffe en fonction du rejet de cette dernière par le receveur.

a) Les méthodes de mesure du débit sanguin rénal.

Mais avant d'entrer dans le vif de notre sujet, il nous paraît bon de passer brièvement en revue les principales méthodes qui permettent de mesurer le flux sanguin rénal.

a') Méthodes chimiques (selon la classification de W.G. SCHENK (746).

La clearance de l'hippuran (726, 12^9) est le moyen le plus couramment utilisé à cet effet. Ses principes de base et sa technique sont trop connus depuis les travaux de H. SMITH pour que nous ayions à les décrire en détail. Nous aimerions pourtant mettre en lumière quelques points litigieux. La mesure de la clearance ne représente, en effet, que le volume plasmatique qui passe en une minute dans les territoires fonctionnellement actifs du rein. Pour en induire le flux sanguin rénal réel, il faut donc

connaître, en outre, la valeur de l'hématocrite moyen et le taux d'extraction de la substance par le rein : ceci oblige, en pratique, à effectuer, pour chaque détermination, le cathétérisme de la veine rénale. De plus la précision de la méthode dépend étroitement de l'importance de la diurèse : elle ne peut donc être employée en cas d'oligurie prononcée ou, a fortiori, d'anurie. Elle suppose, enfin, l'intégrité des capacités sécrétoires du néphron Or, dans le rein allotransplanté, rien ne permet d'affirmer qu'il n'y a pas une diffusion passive de l'hippuran et une réabsorption de ce produit à la hauteur des tubes contournés.

Le principe de FICK, modifié , peut également être employé pour mesurer le flux sanguin rénal. En règle générale, l'on utilise, à cet effet, un isotope radioactif (KETY)(468). En fait, là encore, rien ne prouve que le coefficient de fixation de la substance soit identique pour le rein normal et pour l'homogreffe rénale.

Le principe de dilution de STEWART est, a priori, plus séduisant, mais de réalisation pratique délicate pour un organe isolé. Quant au néphrogramme isotopique (19, 184, 185) récemment appliqué aux transplantations rénales par l'équipe new-yorkaise, il ne donne, pour l'instant, que des renseignements qualitatifs et aucune donnée réellement quantitative.

b) Méthodes physiques.

A l'opposé des méthodes chimiques, les méthodes physiques rendent compte des variations instantanées de l'apport sanguin rénal. A la notable exception près des thermistors montés sur sonde introduite par voie rétrograde, mais dont la mise au point n'est pas achevée actuellement, elles nécessitent toutes, au minimum, la découverte chirurgicale des vaisseaux considérés. Certaines d'entre-elles requièrent, de plus, la section de l'artère ou de la veine : tel est le cas de la mesure directe de l'effluent veineux rénal ou encore celui des différents rotamètres ou du Stromuhr.

En fait, les plus intéressantes sont au nombre de trois et comprennent le thermostromuhr de RHEIN et les débitmètres ultrasoniques et électromagnétiques : grâce à des prises périartérielles ou périveineuses, elles évitent, toutes trois, un traumatisme vasculaire majeur. La première d'entre-elles, le thermo - stromuhr, est imprécis : les différents débitmètres ultrasoniques, basés sur l'effet DOPPLER-FIZEAU, mesurent en réalité des vitesses circulatoires : pour connaître le débit circulatoire, il faut donc déterminer par surcroît la surface de section du vaisseau intéressé, ce qui pose évidemment des problèmes délicats. Pour ces raisons, notre choix s'est donc posé sur les débitmètres électromagnétiques dont il va être question désormais.

b) Principe du débitmètre électromagnétique.

Le principe des débitmètres électromagnétiques qui ont été mis au point par DENISON et SPENCER (246) repose sur la loi de FARADAY : un conducteur se déplaçant dans un champ magnétique de manière à couper à angle droit les lignes de force est à l'origine d'une tension induite orientée perpendiculairement au champ et à la direction du mouvement. L'amplitude de cette force électromotrice est proportionnelle à la vitesse du déplacement, à l'intensité du champ et à la longueur du conducteur. Sa polarité dépend directement de celle du champ et du sens de déplacement du conducteur.

Dans le cas présent, le flux sanguin équivaut au déplacement d'un conducteur par suite de la présence de corpuscules ionisés. Il fait donc apparaître une tension recueillie par les électrodes situées de part et d'autre du vaisseau, perpendiculairement à son axe.

c) Les capteurs.

Ces électrodes ainsi que le galvanomètre générateur du champ magnétique à polarité alternante sont inclus dans un cap-

teur dont la forme et les qualités intrinsèques sont capitales pour la bonne marche des expériences. Il en existe deux types fondamentaux :

- les uns, relativement volumineux, sont destinés uniquement à l'expérimentation aiguë : ce sont également ceux qui donnent les mesures les plus précises et dont le fonctionnement est le plus stable;

- les seconds, miniaturisés, peuvent être implantés pour des périodes plus ou moins longues chez l'animal. Toutefois, l'impossibilité de vérifier le zéro effectif de l'appareil par clampage de l'artère, le fait qu'ils se déplacent assez facilement ou que, trop serrés, ils entraînent la thrombose du vaisseau, rend leur emploi délicat. De plus, chez le chien, il faut veiller à ce que les conne xions externes du capteur soient hors de portée de l'animal.

d) Etalonnage des capteurs.

Chaque capteur doit être étalonné individuellement. Pour ce faire nous avons employé deux méthodes :

- une pompe à débit réglable permet de trouver assez facilement la constante de chacune des prises placées à ce moment sur un segment d'artère préalablement prélevé . A débit égal, en variant la composition du liquide de perfusion, on peut également étudier, grâce à ce modèle de circulation, l'incidence des variations du taux de l'hématocrite. En pracique, avec l'appareil que nous avons utilisé tout au long de nos expériences (*), elle est négligeable pour des valeurs comprises entre 25 et 50 %. Aussi, par la suite n'en avons-nous plus tenu compte.

- Ayant éprouvé pendant assez longtemps, pour des raisons qui nous échappent, des difficultés dans la mise à la terre de l'appareil, nous avons préféré contrôler l'ensemble des calibrages in vivo. Pour ce, les sondes, selon leur diamètre respectif,ont

---

* débitmètre NYCOTRON de fabrication norvégienne - branché sur un enregistreur :MYNGOGRAFF ELE MA-SCHONANDER.

été placées sur des artères iliaques, fémorales ou humérales de chien, les valeurs de référence étant obtenues en recueillant dans des éprouvettes graduées le sang s'échappant de l'artère sectionnée peu en-dessous du capteur.

e) Précision des mesures.

En ce qui concerne plus particulièrement la mesure du débit sanguin rénal, un certain nombre de contrôles supplémentaires ont été effectués afin de nous rendre mieux compte de la précision des mesures ainsi obtenues.

a') Contrôle du zéro effectif.

Chaque fois que nous avons employé des sondes pour expérimentation aiguë, le zéro électronique donné par l'appareil a été confronté - et, au besoin, corrigé - avec le zéro effectif obtenu par clampage du vaisseau considéré. Par ailleurs, toutes les mesures ont porté sur au moins un quart d'heure et n'ont été acceptées que lorsqu'elles étaient parfaitement stables.

b') Mesure simultanée du débit de l'artère et de la veine rénales .

Dans un certain nombre de cas, le débit de l'artère et de la veine rénales, a été déterminé simultanément. L'identité des deux valeurs permet ainsi de rectifier de très légères erreurs de calibration, autrement inapparentes.

c') Mesure du débit sanguin de reins normaux.

Dans des conditions de base aussi voisines que possibles (anesthésie, degré d'hydratation, tension artérielle notamment), nous avons mesuré, chez 18 chiens supposés normaux, d'un poids compris entre 9 et 24 kgs, le débit sanguin de l'une des artères rénales exposées par une courte laparotomie médiane et prudemment disséquée. Les chiffres obtenus de la sorte sont largement dispersés et s'étalent entre 90 et 250 cm^3/min. Leur corrélation est cependant, infiniment meilleure à partir du moment où on les rap -

porte au poids brut de l'animal : en moyenne, ils ont oscillé au - tour de 9,85 cm^3/min/kgp avec un maximum de 16,7 et un minimum de 5,7 cm^3/min/kgp, l'écart - type étant de $\pm$ 2,9. Il est intéressant de remarquer qu'avec des méthodes différentes, d'autres auteurs - en particulier SHUMACKER et BOUNOUS (103), REUBI (726), ont trouvé des valeurs analogues.

Lorsqu'on rapporte le débit de l'artère rénale exprimé en cm^3/min non plus au poids de l'animal, mais à celui du rein exprimé en grammes comme nous l'avons fait dans 6 cas, la dispersion des résultats est plus grande,mais leur moyenne de 2,65 cm^3/min/g.rein reste voisine de celle obtenue par REUBI. (tableaux IV et V), (fig. n° 36).

d') Débit sanguin rénal et clearance de l'hippuran.

Six fois enfin, nous avons déterminé simultanément le débit artériel rénal grâce au débitmètre d'une part , à la clearance de l'hippuran (compte-tenu de l'hématocrite et du taux d'extrac - tion du para-amino-hippurate) d'autre part. Les différences observées entre les deux catégories de mesures n'ont jamais dépassé 10% de leur valeur absolue : aussi avons-nous considéré ce chiffre comme la marge supérieure de l'erreur imputable à la débitmétrie électromagnétique.

f) Débit sanguin rénal et transplantations rénales.

a') Autotransplants rénaux iliaques.

Grâce à des sondes implantables, nous avons essayé, de mesurer, dans les suites post-opératoires immédiates,le débit de l' artère de trois autotransplants rénaux implantés dans la fosse iliaque. Deux capteurs se sont déplacés rapidement et ont donc dû être enlevés. Un seul est resté suffisamment longtemps en place (8 jours) et a fonctionné correctement pendant ce laps de temps. Dans ces conditions, l'apport sanguin du transplant s'est maintenu remarquablement stable. Il est évidemment impossible de conclure sur un seul cas : pour isolée qu'elle soit, cette observation garde toutefois une certaine valeur car elle concorde avec les données

D E B I T S A N G U I N R E I N S N O R M A U X

CHIENS	DEBIT EN ml/min	POIDS EN kgs	DEBIT EN ml/ min/ kgp
1	83	13	7
2	170	15	11
3	150	14	10,7
4	227	19	11,8
5	120	13	9,25
6	90	14	6,4
7	80	14	5,7
8	145	19	7,65
9	250	15	16,7
10	106	10	10
11	194	24	8,1
12	190	17	11,2
13	75	9	8,4
14	113	17	6,6
15	235	19	12,3
16	235	18	13
17	160	19	8,4
18	225	16	14
moyenne			9,85 ± 2,9

TABLEAU n° IV

DEBIT SANGUIN EN FONCTION DU POIDS DU REIN NORMAL

CHIENS	DEBIT cm^3/min.	POIDS REIN/g	DEBIT cm^3/min/g rein
1	106	41	2,6
2	250	65	3,8
3	145	52	2,8
4	80	49	1,62
5	90	53	1,7
6	194	57	3,4

moyenne : 2,65 cm^3/min/g rein
$\pm$ 1,11

TABLEAU n° V

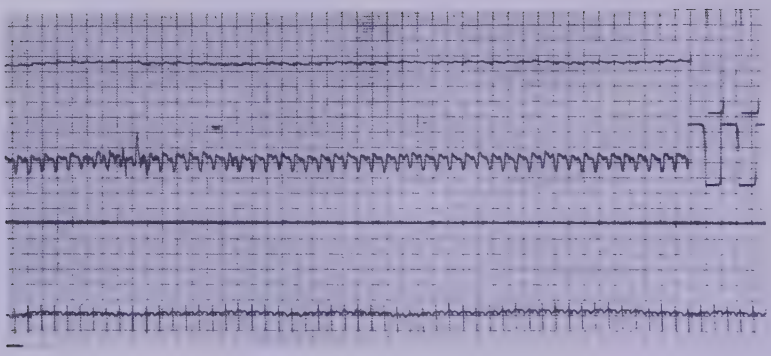

Fig. n° 36 - Exemple d'une courbe de débit de l'artère d'un rein normal. Le tracé du haut représente l'E.C.G., celui du milieu le débit instantané, celui du bas, le débit moyen intégré ; la déflexion maximale correspondant à 400 cm^3/min. ce dernier équivaut à 190 cm^3/min.

plus étoffées et toutes récentes de KOUNTZ, DIBBEL et COHN (248). (Fig. n° 37 et 38).

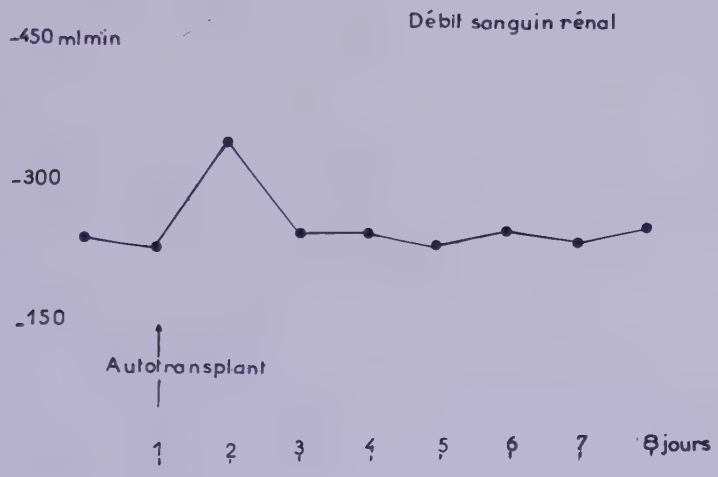

Fig. n° 37- Valeur de l'apport sanguin d'un autotransplant rénal pendant les 8 premiers jours post-opératoires.

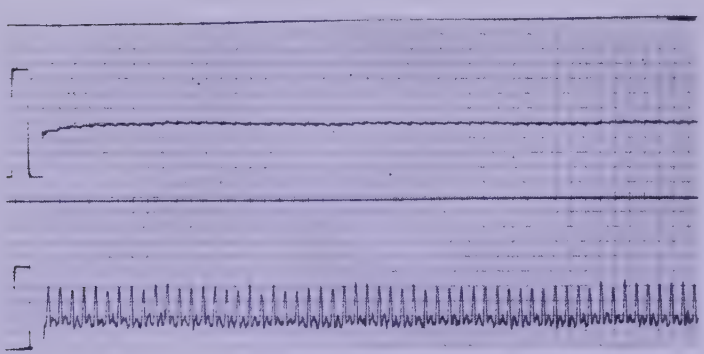

Fig. n° 38 - Débit de l'artère rénale d'un autotransplant rénal (tracé supérieur : débit moyen 200 cm^3/min. Tracé inférieur : débit instantané.

Ultérieurement, au bout d'un an d'implantation, nous avons mesuré à nouveau, mais en expérimentation aiguë cette fois, le débit de l'artère rénale de quatre autotransplants. Comme nous l'avons déjà signalé au chapitre consacré aux autogreffes, nous avons constaté le maintien d'une excellente perfusion de ces reins. (cf. tableau n° II).

b') Allotransplants rénaux primaires.

- Variations immédiates du débit sanguin rénal avant et après transplantation.

- A dix reprises, dans cinq cas de greffes au cou et chez cinq allotransplants iliaques - le débit sanguin du rein greffé a été déterminé immédiatement avant son prélèvement sur le chien donneur, puis dans les instants qui suivirent sa mise en place sur l'animal receveur, cette deuxième mesure étant poursuivie jusqu'à stabilisation parfaite de la courbe. Contrairement à ce que l'on pourrait attendre, l'apport sanguin rénal n'est pas forcément diminué après allotransplantation. A l'opposé - et en contradiction avec les chiffres dont MIMS (608) fait état - il s'est avéré nettement augmenté quatre fois, passant respectivement de 145 cm^3/min à 226, de 83 cm^3/min à 215, de 75 cm^3/min à 120 et, enfin, de 113 cm^3/min à 253. Il est resté approximativement identique à lui-même quatre fois : 194 cm^3/min et 193, 106 cm^3 et 95, 250 cm^3/min et 250, 240 cm^3/min et 227. Il ne s'est amoindri sensiblement qu'à deux reprises : 190 cm^3/min et 138, 110 cm^3/min et 80. A ce point de vue, l'on ne note donc guère de différences entre les reins au cou et les reins implantés dans la fosse iliaque. (Tableaux n° VI et VII).

De plus, il nous a paru intéressant de comparer le débit initial - avant toute manipulation - du vaisseau sur lequel on branche l'artère de la greffe, avec celui qu'il affecte immédiatement après la confection de l'anastomose l'unissant au transplant.

VARIATIONS DU DEBIT AVANT ET APRES TRANSPLANTATION.

REINS AU COU

Chiens	Débit rein in situ cm^3/min.	Débit rein transplanté cm^3/min.	Différence cm^3/min.	Temps d'ischémie
1	83	215	+ 132	7'
2	194	193	-	9'
3	75	120	+ 45	14'
4	190	138	- 52	10'
5	113	253	+ 140	9'

TABLEAU n° VI

VARIATIONS DU DEBIT AVANT ET APRES TRANSPLANTATION.

REINS ILIAQUES.

Chiens	Débit rein in situ cm^3/min.	Débit rein transplanté cm^3 /min.	Différence cm^3/min.	Temps d'ischémie
1	145	226	+ 81	9'
2	106	95	- 9	10'
3	250	250	-	10'
4	110	80	- 30	15'
5	240	227	- 13	15'

TABLEAU n° VII

Ces mesures ont été effectuées sur cinq carotides : dans ces conditions le débit carotidien, à une exception près, s'est généralement amoindri puisqu'il a passé respectivement de 318 cm^3/min, 46 cm^3/min, 270 cm^3/min, 357 cm^3/min et 295 cm^3/min à 215 cm^3/min, 193 cm^3/min, 120 cm^3/min, 253 cm^3/min et, enfin 138 cm^3/min. On peut donc constater qu'il n'y a pas de rapport direct entre ces deux séries de mesures (tableau n° VIII) Somme toute, de cet énoncé de chif-

HOMOTRANSPLANTS CERVICAUX : VARIATIONS DU DEBIT CAROTIDIEN IMMEDIATEMENT AVANT ET APRES GREFFE.

Chiens	Débit carotide intacte cm^3/min.	Débit carotidien après transplantation cm^3/min.	Différence cm^3/min.
1	318	215	- 103
2	46	193	+ 147
3	270	120	- 150
4	357	253	- 104
5	295	138	- 157

TABLEAU n° VIII.

fres, il résulte que, dans l'immédiat, le rein homotransplanté règle lui-même la valeur de son apport sanguin par le jeu de ses résistances internes. Le débit artériel rénal est souvent considérable dans les instants qui suivent la transplantation et dépasse assez fréquemment la valeur qu'il avait avant le prélèvement de l'organe sur l'animal donneur. Dans cet ordre d'idée, il n'y a pas de divergences sensibles entre les reins au cou et les homotransplants iliaques : tout au plus peut-on remarquer que la forme du débit instantané est légèrement différente d'une catégorie de greffe à l' autre, sans que nous ayions une explication valable à fournir à ce phénomène. (fig. n° 39 et 40).

Evolution secondaire du débit sanguin rénal chez les homotransplants cervicaux.

L'évolution secondaire du débit sanguin rénal chez les homotransplants cervicaux a été étudiée sur une série de dix animaux ayant conservé leurs propres reins en sus du rein greffé.Tous les transplants ont présenté un arrêt brutal de leur sécrétion (anurie de type III de DEMPSTER) après un laps de temps variable compris entre 3 et 7 jours avec une moyenne de 5 jours. Pendant cette période, le débit sanguin rénal a été déterminé quotidiennement, 9 fois à l'aide de sondes pour expérimentation aiguë, 2 fois grâce à un capteur implanté, la dernière mesure étant effectuée quelques heures après l'installation de l'anurie. Afin d'éliminer avec certitude tout dysfonctionnement transitoire de la greffe, secondaire, par exemple, à la déshydratation de l'animal, nous avons systématiquement pratiqué une épreuve de diurèse, à ce moment, en perfusant les chiens par 250 cm^3 de sérum glucosé à 5 % et par du mannitol à 10 % à raison de un gramme par kg p. Enfin, la réalité des processus immunologiques du rejet a été contrôlée, dans tous les cas, par l'examen histologique de pièces prélevées immédiatement après la dernière mesure de débit.

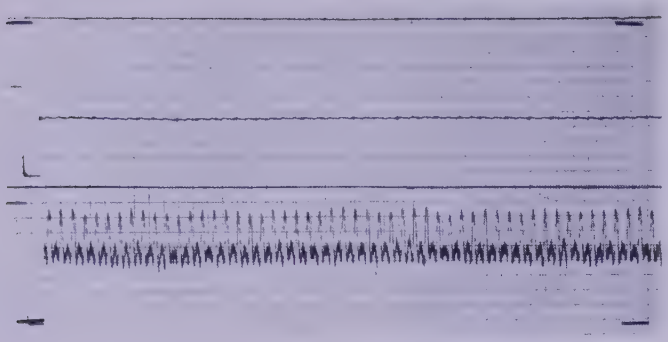

Fig. n° 39 - Débit de l'artère rénale d'un allotransplant primaire immédiatement après son implantation sur les vaisseaux iliaques (tracé supérieur : débit moyen soit 250 cm^3/min.;tracé inférieur : débit instantané.)

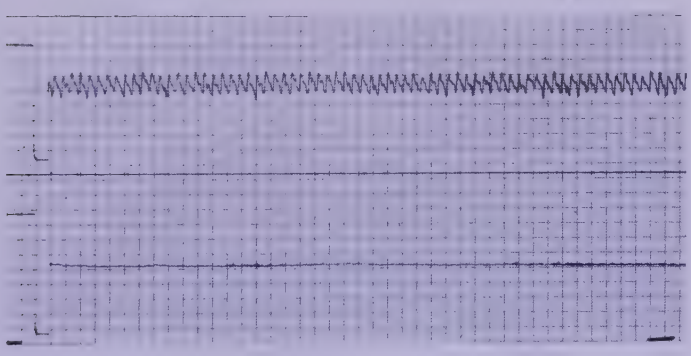

Fig. n° 40 - Débit de l'artère d'un rein allotransplanté sur les vaisseaux du cou quelques instants auparavant (tracé inférieur : débit moyen de 193 cm^3/min.; tracé supérieur : débit instantané).

Dans ces conditions, l'on peut distinguer, schématiquement, deux groupes d'animaux :

- chez les premiers : les moins nombreux (trois cas), l'apport sanguin rénal se maintient approximativement à des valeurs voisines de celles du débit initial pendant toute la durée du fonctionnement du transplant puisqu'il chute brutalement au moment de l'anurie. (fig. n° 41).

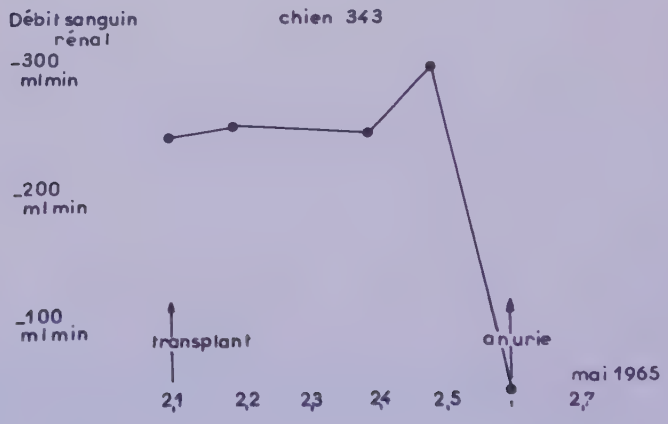

Fig. n° 41 - Chute brutale du débit artériel de l'allotransplant au moment de sa déchéance fonctionnelle terminale.

- Chez les autres, au contraire, (7 cas) la diminution du débit artériel s'amorce rapidement, dès la 48 ème heure post-opératoire, parfois plus tôt encore. Elle est alors progressive au long des jours qui suivent et non brutale. (fig. n° 42).

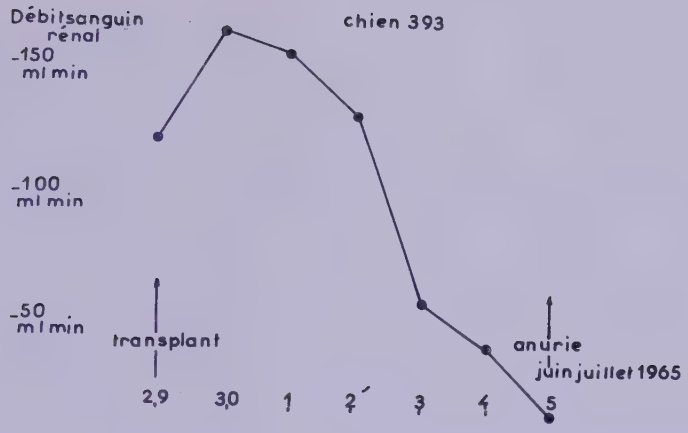

Fig. n° 42 - Diminution progressive de l'apport sanguin d'un allotransplant cervical.

Il faut noter, par ailleurs, que le débit maximal est généralement légèrement supérieur au débit initial déterminé dans les instants qui suivent la transplantation (7 fois sur 10). Cet apport maximal a été mesuré, en règle, le lendemain de l'intervention. Paradoxalement, dans un cas, il survint la veille même de l'anurie. (cf. fig. n° 41).

Somme toute, il existe deux types d'altération de l'hémodynamique du transplant, l'une, la plus courante, progressive, l'autre, au contraire, excessivement brutale. Ni l'étude de la fonction de ces greffes, ni celle de leur aspect macroscopique ou histologique ne mettent en évidence de cause première à cette divergence déjà notée par JACKSON et MANNICK (450-552).

Evolution secondaire du débit sanguin rénal chez les homo - transplants iliaques.

Nous ne pouvons faire état que de quatre chiens sur les cinq qui composaient initialement cette série. En effet, chez l'un de ces animaux, qui tous avaient subi l'ablation de leurs deux reins, la sonde implantable du débitmètre entraîna une thrombose rapide de l'artère. Là encore, tous les transplants présentèrent des anuries brutales survenues après un délai compris entre 5 et 8 jours, 6, 5 jours en moyenne. Les variations du débit rénal déterminé ici toutes les 48 heures en expérimentation aiguë, sont strictement superposables à celles que l'on notait dans la précédente série expérimentale. Cependant, chez les quatre chiens de cette catégorie, elles se sont avérées progressives et non soudaines.

Apport sanguin de l'allotransplant rénal primaire au moment de l'anurie.

Quoiqu'il en soit, au moment de la déchéance fonctionnelle terminale, l'apport sanguin de l'allotransplant rénal primaire non modifié est toujours très restreint : bien que l'artère rénale et ses principales branches de division soient demeurées perméables, il était, dans quatre cas, pratiquement tombé à zéro. Deux fois, il était compris entre 10 et 20 cm^3/min, 4 fois entre 20 et 30 cm^3/min, 2 fois entre 30 et 40 cm^3, une fois entre 40 et 50 cm^3 : dans un cas seulement, il atteignait encore 70 cm^3/min. (tableaux IX et X).

Somme toute, les processus immunologiques du rejet s'accompagnent toujours d'une ischémie prononcée de l'allotransplant rénal primaire quel que soit le lieu de son implantation. Après une période immédiate satisfaisante, l'apport sanguin de la greffe s'amoindrit avant même que ne s'altèrent ses principales fonctions et avoisine souvent des valeurs presque nulles au moment de l'ar-

EVOLUTION DU DEBIT SANGUIN DES HOMOTRANSPLANTS RENAUX

" AU COU "

Chiens	Débit initial cm^3 /min.	Débit maximal cm^3 / min.	Débit lors de l'a - nurie cm^3/ min.
1	115	140	26
2	244	295	22
3	82	82	10
4	135	150	28
5	215	215	0
6	193	193	0
7	120	163	0
8	138	178	35
9	253	253	70
10	70	90	33

TABLEAU n° IX

EVOLUTION DU DEBIT SANGUIN DES HOMOTRANSPLANTS ILIAQUES

Chiens	Débit initial $cm^3/min.$	Débit maximal $cm^3/min.$	Débit lors de l'anurie.
1	227	227	0
2	226	226	14
3	250	275	46
4	95	106	24

TABLEAU n° X

rêt sécrétoire. Ces constatations, sont en plein accord avec celles de DEMPSTER, de KOUNTZ, de MANNICK et JACKSON.

Spécificité de l'ischémie subie par l'allotransplant rénal primaire .

Les larges variations " physiologiques " du débit de l'artère rénale sont actuellement bien connues. Par ailleurs, en Pathologie Humaine, l'augmentation de la résistance à l'écoulement sanguin présentée par le rein est assez couramment observée dans des cir -

constances aussi diverses que variées ! Tel est le cas de l'oedème rénal, celui des néphrites épithéliales aiguës anuriques (53) pendant lesquelles le débit de l'artère rénale peut être réduit à la moitié, voire au tiers de sa valeur normale selon REUBI.

Dans le domaine particulier des greffes rénales, cette ischémie prononcée semble cependant être propre aux allotransplants primaires (et même secondaires selon MANNICK et JACKSON). On ne l'observe pas en effet en cas d'autogreffe et, par ailleurs, comme nous l'avons déjà souligné, elle s'est avérée constante, à des différences de détail près, dans toutes les expériences de DEMPSTER, de KOUNTZ, de MANNICK et dans les nôtres. Enfin, elle ne semble pas sous la dépendance du degré d'hydratation de l'animal ni de sa tension artérielle - facteur sur lequel nous aurons l'occasion de revenir par la suite. Au contraire, elle apparaît comme l'un des mécanismes physiopathologiques du rejet de l'organe greffé et de sa conclusion fonctionnelle : l'anurie.

c') Corrélation anatomo-fonctionnelle.

Il est tentant, a priori du moins, d'établir une relation de causalité entre les lésions artériolaires et surtout capillaires que nous avons précédemment décrites d'une part et l'altération de l'hémodynamique du transplant d'autre part. En règle générale, les remaniements structuraux importants subis par l'arbre vasculaire intraparenchymateux et leur extension temporo-spatiale rendent assez bien compte de la chute progressive du flux sanguin rénal. Il ne faut pas croire, malgré tout, que le parallélisme soit aussi indiscutable qu'on pourrait le souhaiter. En effet, même présentes, les lésions artériolo-capillaires ne s'accompagnent pas forcément d'une diminution sensible du débit sanguin rénal comme en témoigne l'un de nos cas : chez cet animal, la biopsie de la greffe effectuée à la 72 ème heure post-opératoire montrait l'oblitération presque complète de la lumière d'une petite artère par une prolifération endothéliale et un thrombus central, pourtant l'apport san-

guin de ce rein devait se maintenir en plateau jusqu'à la veille de l'anurie survenue sept jours après la transplantation. Par ailleurs, le développement progressif de ces lésions de même que celui de l'oedème qui distend peu à peu l'interstitium rénal et entraîne vraisemblablement une gêne au retour veineux, ne cadre nullement avec une exclusion circulatoire aussi brutale que nous avons pu l'observer à la suite de MANNICK et JACKSON. Force est donc de faire appel, dans ces cas tout au moins, à un " spasme " vasculaire intense dont la nature et le mécanisme restent à déterminer.

d') Répartition intra-rénale du sang.

La méthode de mesure du débit sanguin rénal que nous avons employée n'autorise que des déterminations globales du flux artériel et ne rend pas compte de la répartition intra-rénale de ce sang. Selon un travail tout récent de MURRAY et coll., le cortex rénal serait le premier touché par le processus ischémique, confirmant ainsi les données établies par DEMPSTER dès 1955. Peut-on aller plus loin encore ?

Dans leur série expérimentale, JACKSON et MANNICK ont constaté que le flux sanguin de l'allotransplant rénal primaire augmentait lorsque l'on perfusait l'animal par du sérum glucosé. Cette réponse, obtenue même assez tardivement dans l'évolution de la greffe, n'est pas purement passive, mais met en cause l'appareil de régulation de la circulation rénale (BOUNOUS et SHUMACKER), située peu avant le floculus glomérulaire. Or, KOUNTZ a montré , grâce à la microscopie électronique, que les lésions capillaires prédominaient bien en aval de celui-ci, au niveau de la région péritubulaire et que, parallèlement, la fonction des cellules épithéliales était la première touchée, celle des glomérules se maintenant intacte très longtemps.

C O N C L U S I O N.

Somme toute, avec KOUNTZ et DEMPSTER, avec PORTER et CALNE, l'on peut concevoir, sous toute réserve, la filiation des évène - ments de la manière suivante : les cellules immunologiquement compétentes de l'hôte et, sans doute, également les anticorps qu'il secrète, s'attaquent à l'endothélium des capillaires péritubulaires et entraînent des troubles importants de leur perméabilité a- avant que de les détruire. De la sorte, des quantités importantes de liquide exsudent au travers de cette barrière qui n'est plus étanche et qui est franchie à son tour par les cellules de l'hôte. L'augmentation de la pression interstitielle due à l'oedème jointe à la progression des lésions capillaires provoquent des troubles de la vascularisation des tubes dont la fonction s'altère d'au - tant plus que les cellules infiltrantes poursuivent, au sein du parenchyme, leur oeuvre de destruction. L'accroissement de la résistance à l'écoulement du sang se répercute en amont, à la hau - teur des glomérules dont la filtration diminue au fur et à mesure que l'ischémie s'accentue. Cet équilibre instable, perpétuellement menacé par des réactions vasomotrices aussi soudaines qu' imprévisibles, se maintient tant bien que mal jusqu'à un point de rupture terminale avec lequel s'achèvent en même temps que ses sécrétions, la brève survie du transplant.

CHAPITRE III

Deuxième partie.

L'IMMUNITE DE GREFFE ET LES PRINCIPALES METHODES D'IMMUNO - SUPPRESSION.

A. POSITION DU PROBLEME.

Le rejet de l'allogreffe ou de l'allotransplant par le receveur est un fait de Biologie Générale qui touche aussi bien les organes entiers que les tissus ou les cellules isolées et qui est commun à l'ensemble des espèces animales supérieures. Son essence profonde a été longtemps méconnue et l'on a attribué, tour à tour, son déterminisme, à des réactions purement locale (LOEB) (529) ou à l'infection du greffon (WILLIAMSON). Pourtant, dès le début de ce siècle, LOEB puis JENSSEN, avaient entrevu l'importance des facteurs héréditaires dans la genèse de l'histoincompatibilité tandis que peu après, MURPHY (635) pressentait le rôle fondamental joué par le petit lymphocyte. Il n'en reste pas moins vrai que c'est à MEDAWAR (583,584 et 585) et à son Ecole que revient l'immense mérite d'avoir formulé, sur une base cohérente, la théorie de l'Immunité de Greffe. Il n'est pas dans notre intention de l'exposer ici en détail, notre formation essentiellement chirurgicale ne nous permettant de toute manière point de le faire : tout au plus, en rappelerons-nous, à grands traits, les principaux éléments nécessaires à la compréhension des méthodes d'immunosuppression dont on dispose actuellement.

1) Bases de la théorie Immunologique.

Somme toute, selon la théorie de MEDAWAR, la greffe homologue recèle une quantité plus ou moins importante de matériaux antigéniques. Ces antigènes, arrivant au contact du système réticulo-endothélial de l'hôte, le stimulent et provoquent la sécrétion d'anticorps exo-ou surtout endocellulaires. A leur tour, ces anticorps détruisent le greffon et entraînent, pour l'hôte, un état d'immunité vis-à-vis de toute greffe de même origine que la première. Un certain nombre d'arguments, plus ou moins indirects comme le souligne VOISIN (848) permettent d'augurer du bien-fondé de cette façon de voir.

a) Facteurs génétiques et greffes isologues.

Comme nous l'avons déjà mentionné, l'importance des facteurs héréditaires dans la "prise" ou l'échec de la greffe homologue n'avait pas échappé aux premiers expérimentateurs qui s'étaient livrés à l'étude des transplantations de tumeurs. Ces travaux, cependant, ne devaient prendre leur pleine expansion qu'avec l'isolement de lignées animales génétiquement pures qui permirent de dégager les lois de la transmission de l'histoincompatibilité, analogues à celles de MENDEL, et connues sous le nom de lois de SNELL (783). Elles mirent en évidence, qu'en la matière, l'ancienne notion de " tout ou rien " devait être définitivement abandonnée car la pénétrance des gènes responsables de l'histoincompatibilité est éminemment variable (195). Elles montrèrent enfin que le nombre des gènes, à forte pénétrance, localisés chez la Souris au niveau d'un seul locus, le locus H_2 (GORER) (347,348) qui contrôle également l'existence d'un hémagglutinogène, est relativement restreint, au sein d'une même espèce animale. Ainsi chez l' Homme, selon HAMBURGER (380), il ne dépasserait pas cinq ou six. Somme toute, à partir du moment où deux individus ont un patrimoine génétique identique soit parce qu'ils appartiennent à la même

lignée pure soit parce qu'il s'agit de jumeaux monozygotes (MERRILL) (596), les tissus de l'un ne sont pas antigéniques pour l'organisme de l'autre et sont acceptés par ce dernier à la manière d'une autogreffe. Inversement, plus grande sera la disparité génétique, plus rapides et massifs seront les phénomènes de rejet.

b) Immaturité immunologique.

Comme l'ont montré, sur le mouton, les travaux de SILVERSTEIN, PRENDERGAST et KRANER (709), la possibilité de l'individu de répondre à la stimulation antigénique par l'élaboration d'anticorps spécifiques ne se développe que progressivement au cours de la vie embryonnaire. Si, 50 jours avant la naissance, le foetus du mouton est capable de rejeter une greffe de peau homologue dans les mêmes délais qu'un adulte (FERGUSON - SHINKEL), certaines espèces animales, au contraire, telle la Souris (BILLINGHAM, BRENT, MEDAVAR)(69), ou encore le Poulet (HASEK)(398), n'ont pas achevé leur maturité immunologique dans la période immédiatement néonatale. Or, à ce moment, les greffes homologues reconnaissent une survie anormalement prolongée, voire même un certain pourcentage (16 % chez le Poulet selon HASEK (398) de succès définitifs.

c) Réponse secondaire à une greffe incompatible (second set response) de MEDAWAR.

Un animal préalablement " sensibilisé " par une première greffe homologue élimine beaucoup plus rapidement et avec des modalités totalement différentes (second set response des auteurs anglo-saxons) tout nouveau transplant provenant exclusivement du même donneur ou d'un sujet génétiquement identique à ce dernier. Cette " réponse à la deuxième greffe " est un phénomène général car elle a été observée chez des espèces aussi différentes que les poissons téléostéens (HILDEMANN)(413), le Rat (BRENT)(114), le Lapin (MEDAWAR)(582), la Souris (ALGIRE)(13), le Chien (DEMPSTER)(232), SIMONSEN (773) et même l'Homme (BAXTER et ENTIN)(59). Spécifique

d'individu, mais non d'organes ou de tissus, la réponse secondaire met en évidence l'état d'hyperimmunité acquise, mais passagère du receveur dont la durée varie d'une espèce à l'autre. En aucune façon, cependant elle ne saurait être invoquée comme une preuve de l'origine immunologique du rejet de la première greffe; c'est ce que permet par contre l'étude analytique des différentes composantes de la réaction immunitaire primaire - à laquelle nous allons procéder maintenant.

2) Les antigènes de transplantation.

Il est impossible en quelques lignes, de faire une synthèse même superficielle, des connaissances acquises en ce domaine, sur des espèces animales très diverses. Aussi, nous bornerons-nous à l'énoncé de quelques points particuliers intéressant plus spécialement le rein. Ces antigènes de transplantation (antigènes T) sont spécifiques d'individu à la différence des antigènes d'autoimmunisation qui, eux, sont spécifiques d'organe (WAKSMAN)(852 - 853). Très voisins des antigènes H, antigènes responsables de la formation des anticorps circulants, sinon identiques à eux, ils sont en grande partie liés à la cellule vivante dont les différents extraits ou broyats n'ont qu'une activité réduite ou nulle (MEDAWAR)(584 , 585, 74)(CASTERMANS)(168). Leur nature chimique exacte est encore peu connue sinon totalement ignorée, malgré les très nombreux travaux qui leur ont été consacrés. Leur localisation dans le sein de la cellule n'a pas été décelée avec certitude : il apparaît toutefois logique d'admettre qu'une forte proportion de ces antigènes soit située au niveau de la membrane cytoplasmique.En ce qui concerne le rein lui-même,il est vraisemblable que la plupart des structures de l'organe soient antigéniquement actives(ANTOINE et coll.)(26,27), mais il n'est guère possible de préciser laquelle ou lesquelles entrent réellement en ligne de compte dans la genèse de l'immunité de transplantation. De plus,la voie d'accès des antigènes T du rein au système réticulo-endothélial de l'hôte prête encore à discussion ; à ce propos, et contrairement à ce qui

se passe pour les allogreffes cutanées, il est peu vraisemblable que le drainage lymphatique joue un rôle quelconque (EGDAHL et HUME)(435). Selon DEMPSTER (237), ils seraient donc déversés de manière continue ou discontinue dans l'effluent veineux rénal mais l'énorme dilution qu'ilsy subissent rend leur trace difficile, voire impossible à suivre.

3) La stimulation du système réticulo-endothélial.

Il est hautement probable et généralement admis, mais non absolument sûr que l'élément qui réagit à la stimulation antigénique, soit représenté par le petit lymphocyte largement disséminé dans les organes lymphatiques, la moëlle osseuse, la rate, le thymus. Toutefois, les différentes séquences qui, du petit lymphocyte conduisent à la cellule infiltrante, " lymphoid like cells de RUSSEL " (742) n'ont pas toutes été isolées. (JONES) (453). De plus, l'on ignore les processus impliqués par la sensibilisation de ces cellules et les mécanismes inhérents à la sécrétion d'anticorps, pas plus, que l'on ne connaît l'ensemble des réactions que nécessite le déclenchement de la " réponse à la deuxième greffe ". Trois théories essentielles ont tour à tour été élaborées pour tenter de résoudre ces épineux problèmes.

a) Théorie de PAULING.

Selon la théorie de PAULING (680) lorsqu'une molécule de globuline est mise au contact soit directement soit par l'intermédiaire de la cellule qui la synthétise, d'un antigène, la structure tertiaire de la protéine est modifiée et reproduit " en négatif ", celle de l'antigène en question. De la sorte, l'on comprend parfaitement la sélectivité de la réaction antigène/anticorps mais l'on ne saisit pas, dans ces conditions, pour quelles raisons l'organisme ne s'immunise point contre ses propres antigènes et ceci en-dehors de toute circonstance pathologique. Par ailleurs , cette façon de voir suppose l'identité de la structure primaire

de tous les anticorps, fait qui a été récemment battu en brèche par les travaux de GITLIN et MERLER (325) et surtout par ceux de KOSHLAND (486).

b) Théorie mutationnelle.

Selon cette deuxième théorie (LEDERBERG (509), toutes les cellules immunologiquement compétentes d'un individu donné sont, au départ, identiques entre-elles et susceptibles de réagir à n'importe quel antigène. Lorsqu'une structure antigénique pénètre dans une telle cellule, elle en modifie le patrimoine génétique et altère ainsi les réactions qui, du gène en passant par l'ADN puis l'ARN messager conduisent à la synthèse des protéines. Selon KARUSH et bien d'autres pourtant, cette suite d'évènements est hautement improbable, compte-tenu du nombre impressionnant de substances qui ont une activité antigénique et qui devraient donc toutes pouvoir induire une mutation spécifique.

c) Théorie clonale de BURNET.

La théorie clonale de BURNET (132), modification de la théorie originale d'EHRLICH, est la plus communément admise à l'heure actuelle. Le point de départ de cette conception est représenté par le fait que les parties réellement actives de l'antigène- c'est-à-dire celles qui se combinent à l'anticorps - sont constituées par des groupements chimiques relativement simples, ne contenant qu'un maximum de 3 ou 4 amino-acides. Théoriquement, le nombre possible de combinaison entre 3 amino-acides différents atteint 8000 : pour 4, il dépasse 100.000, mais l'on estime qu'en pratique, on ne peut en rencontrer plus de 10.000.

Selon BURNET, pendant la vie embryonnaire, les cellules immunologiquement compétentes subissent un grand nombre de mutations, formant ainsi un minimum de 10.000 espèces cellulaires différentes. Pendant cette période également les cellules qui possèdent le moule complémentaire des antigènes propres à l'individu considéré sont détruites, au tout au moins inhibées, alors qu'el-

les sont encore immatures. Ultérieurement, lorsqu'une substance antigénique étrangère est introduite au sein de l'organisme, elle " sélectionne " en quelque sorte le clone cellulaire susceptible de réagir avec elle et qui se trouve donc tiré de l'état de quiescence dans lequel il était plongé. De cette façon, la possibilité d'affections autoimmunitaires-tels le goitre de HASHIMOTO, certaines encéphalomyélites (WAKSMANN) ou néphrites - la spécificité de la réaction antigène/anticorps et la réponse amnestique à la seconde greffe se trouvent parfaitement expliquées. Il ne faut pas oublier, pourtant, qu'il ne s'agit là, à tout prendre, que d'une séduisante hypothèse de travail qui recèle encore de nombreuses inconnues! à ce propos, nous ne saurions mieux faire que de citer son promoteur:

> " It is far from certain that selection theory of antibody production and immunity will prove correct. The clonal selection theory has already had to be modified importantly to remain in line with the facts;like every other scientific hypothesis it will have to go on fighting a never ending rearquard action until eventually it becomes unrecognizable ".

4) La réponse du système réticulo-endothélial.

Voyons maintenant quelle est la nature de la réponse du système réticulo-endothélial à la stimulation antigénique apportée par une greffe ou un transplant homologues.

a) Anticorps circulants.

En matière de greffe d'organes ou de tissus, le problème des anticorps circulants ne saurait être abordé qu'avec la plus extrême circonspection étant donné les faits apparemment contradictoires qui ont pu être découverts en ce domaine. Il est toutefois indéniable qu'à la suite d'une transplantation homologue des anticorps puissent apparaître dans le sérum du sujet considéré : d'assez nombreuses variétés ont pu être isolées : hémagglutinines (GORER)(346), hémolysines (HILDEMANN), cytotoxines

(GORER et BOYSE)(348) - et il n'est pas exclu que d'autres - faute d'une technique appropriée - soient encore ignorées. D'autre part, nous avons signalé, en son temps, l'étroite parenté qui semble unir les antigènes T aux antigènes H, responsables de la formation d'anticorps circulants. Leur rôle exact pourtant, est difficile à définir. En effet, à de rares exceptions près et ceci dans des conditions spéciales, il n'est pas possible de transmettre passivement l'immunité de greffe par des injections - mêmes massives et répétitives - de sérum provenant d'un individu sensibilisé. En ce qui concerne les transplantations rénales, EGDAHL et HUME (270, 272,275) ont pu montrer qu'une circulation croisée établie entre le Chien donneur et le receveur, au moment du rejet de la greffe, n'avait aucune influence nocive sur le donneur et, plus particulièrement, sur son rein restant. D'autre part, dans un ordre d'idée différent, les expériences d'ALGIRE, de WEAVER, de PREHN (11,12, 13), de WOODRUFF (877) à l'aide de chambres de diffusion (millipores), semblent prouver que le contact cellulaire direct est nécessaire pour entraîner la destruction des homogreffes. Ces résultats, cependant, ont été récemment mis en doute par STETSON (803). Quoiqu'il en soit, comme le remarquent MATHE et AMIEL (572) les anticorps circulants décelables par les techniques actuellement disponibles ne semblent pas indispensables à la réponse primaire à la greffe homologue : par ailleurs, même présents, ces anticorps n'atteignent sans doute pas un taux suffisant pour entraîner,isolément, la lyse du greffon.

b) Réponse cellulaire.

A priori, la réponse cellulaire du système réticulo-endothélial est bien plus massive, plus immédiate et partant plus facile à saisir. En principe, il faudrait distinguer les cellules effectrices, celles-mêmes que nous avons déjà rencontrées dans l'infiltration interstitielle du transplant et les cellules souches à partir desquelles tout procède. En pratique, celà n'est guère possible, étant donné la mobilité de ces dernières et leur plasticité morpho-

logique déjà soulignée par MAXIMOW dès 1924.

En dehors de l'aspect histologique de l'homogreffe primaire en voie d'être rejetée, sur lequel nous avons insisté pour n'y plus revenir ici, le rôle de ces cellules est prouvé de façon indiscutable par le fait, qu'à elles seules, elles sont capables de transmettre l'immunité de greffe à un individu, non sensibilisé au préalable. Comme le supposait GORER dès 1956, elles seraient donc vectrices d'endoanticorps dont la nature exacte est loin d'être connue.

5) Rôle de la réponse cellulaire dans l'élimination du greffon homologue.

De plus, l'on ignore totalement la manière dont ces anticorps de greffe sont à même d'initier les réactions en chaîne qui aboutissent à la lyse du transplant homologue. Depuis la fin du siècle dernier, l'on sait, grâce aux travaux de BORDET, que lorsque l'on met au contact des globules rouges et leurs anticorps spécifiques, la destruction des hématies n'est possible qu'en présence de sérum frais - contenant un mélange d'au moins cinq ou six substances complexes, thermolabiles, et réunies sous le terme générique de " complément ". La marche des évènements se ferait donc de la manière suivante : l'anticorps se combinant aux antigènes spécifiques, situés dans la membrane cellulaire, modifie le point isoélectrique de cette dernière : en raison de la différence de potentiel ainsi créée, le complément subit une attraction électrostatique et vient dissoudre les lipoprotéines de la membrane; or, dans le cas particulier des transplantations rénales du moins, FAVOUR et coll.(286) ont pu montrer qu'à aucun moment le taux du complément n'était modifié.

Il existe certes d'autres systèmes analogues dans leur essence au complément, tel est le cas de la properdine (PILLEMER)(698) et du lyzozyme qui agissent lorsque la membrane cellulaire se trouve essentiellement composée respectivement de lipopolysaccha -

rides ou de mucoprotéines : selon HUBAY (430,431) pourtant, ni l'une ni l'autre de ces substances ne subissent de variations au décours d'une allogreffe rénale primaire.

6) Immunité de greffe et phénomènes d'hypersensibilité retardée.

A tout prendre, les réactions engendrées par l'homogreffe primaire sont très différentes des processus mis en cause par le développement de l'immunité qui suit, par exemple, certaines agressions microbiennes. Elles ont, par contre, une analogie frappante avec les phénomènes d'hypersensibilité retardée telle l'allergie tuberculinique. L'hypersensibilité retardée n'implique pas, bien au contraire, la médiation d'anticorps circulants : si elle ne peut être transmise passivement par des injections de sérum, elle peut l'être, à l'opposé, par des lymphocytes provenant d'un individu sensibilisé : tous les agents qui dépriment l'activité des lymphocytes diminuent ou suppriment les phénomènes hyperergiques qui persistent chez des sujets a-gamma-globulinémiques, cependant réputés, selon certains auteurs, comme devant mieux tolérer que les autres, les homogreffes. Enfin, et surtout, les altérations histologiques caractéristiques de l'homogreffe primaire et celles d'une réaction d'hypersensibilité retardée, sont éminemment voisines. (MATHE et AMIEL) (571,572), GOVAERTS)(350,351), BILLINGHAM, BRENT et MEDAWAR).

Analogie ne signifie pas forcément identité absolue et de l'aveu même de MATHE et AMIEL, il ne faut pas exagérer les bénéfices que l'on a pu tirer de cette comparaison. S'il est vraisemblable que le rejet de la greffe incompatible soit d'essence immunologique, le mécanisme intime des réactions impliquées par cette assertion nous échappe en grande partie ce qui ne veut nullement dire que nous soyons dépourvus de moyens d'agir sur elles.

B. PRINCIPALES METHODES D'IMMUNOSUPPRESSION.

Les méthodes employées actuellement pour essayer de prolonger la survie de la greffe homologue sont, en effet, nombreuses quoique d'efficacité excessivement variable. Certaines d'entre - elles s'adressent directement au matériel transplanté dont elles visent à modifier l'antigénicité; les autres, au contraire, altèrent la réactivité du receveur soit globalement soit vis-à-vis d' un ou de plusieurs antigènes spécifiques.

Schématiquement donc, l'on pourra, selon les circonstances :

- diminuer l'antigénicité de la greffe ou l'annihiler;
- empêcher le matériel antigénique d'atteindre le système réticulo-endothélial ou inversement le système réticulo-endothélial d'atteindre le transplant;
- modifier les capacités de " reconnaissance " du système réticulo-endothélial;
- et, enfin, détruire ou minimiser cette réponse réticulo-endothéliale.

1) Conditionnement de la greffe.

Comme nous y avons déjà fait allusion, les greffes isologues sont acceptées par l'hôte à la manière d'une autogreffe et trou - vent, dans l'espèce humaine, de rares, mais brillantes applica - tions en la personne des jumeaux homozygotes. (MERRILL)(596).Plus généralement, il est non moins certain que plus la parenté géné - tique entre donneur et receveur est étroite, moins les phénomènes de rejet auront des chances d'être intenses . Comme on le voit , ceci pose immédiatement l'énorme problème de la typologie tis - sulaire qui est aux greffes d'organes ce que le groupage est aux transfusions sanguines (BILLINGHAM)(72) et qui, malgré de très nombreux travaux (40, 41, 42, 58,815) n'a pas encore reçu de

réponse satisfaisante à l'heure actuelle. Sur le plan purement expérimental pourtant, il existe d'autres moyens de diminuer le pouvoir antigénique du matériel transplanté par rapport à l'hôte : tel l'emploi de tissus ou organes embryonnaires. Les résultats obtenus de la sorte sont difficiles à interpréter car ils varient très largement d'une espèce animale à l'autre. En ce qui concerne plus particulièrement les transplantations rénales chez le chien, à notre connaissance, toute les tentatives faites en ce sens se sont soldées par des échecs, le rein foetal ne supportant d'ailleurs que très mal la pression artérielle de l'adulte (NATHAN et coll.) (660-661). Seul CLAMAN (176), à l'aide de donneurs âgés, il est vrai, de 2 à 3 semaines, aurait obtenu quelques rares survies prolongées. Ajoutons enfin que les irradiations pré-opératoires du futur transplant rénal (DEMPSTER) n'ont pas non plus été couronnées de succès.

2) Méthodes visant à empêcher le matériel antigénique du greffon d'atteindre le système réticulo-endothélial de l'hôte ou, inversement, la réponse de ce dernier d'atteindre le greffon homologue.

Dans des conditions très particulières, il est possible d'empêcher les antigènes de la greffe homologue d'atteindre le système réticulo-endothélial de l'hôte : il existe ainsi un certain nombre de sites privilégiés qui assurent à l'allotransplant une survie quasi indéfinie : tel est le cas de la chambre antérieure de l'oeil (VAN DOOREMAAL)(251), du cerveau (MURPHY)(636), du cristallin (TOWBIN)(824), de la poche jugale du Hamster (HANDLER, (39) MATHE et BERNARD), de l'espace sous-capsulaire du rein (MAY)(580), ou encore du testicule en dépit de sa riche vascularisation (ARON et coll.)(30). Il est vraisemblable, quoique non absolument certain, que le maintien du greffon soit dû, dans une large mesure, à sa petite taille qui lui permet de se nourrir par

imbibition et à la pauvreté relative du drainage lymphatique des différents lieux ou organes précités, prévenant ainsi l'établissement des connexions vasculaires avec l'hôte. C'est du moins ce qui semble se passer pour les greffes de cornée.

Inversement, dans une certaine mesure, il est également possible d'empêcher la réponse du système réticulo-endothélial du receveur, de parvenir jusqu'aux tissus greffés. C'est dans ce cadre qu'entrerait - du moins selon l'interprétation qu'en donne KALISS- le phénomène de facilitation (immunological enhancement) décrit par SNELL et par CASEY. (166, 783, 784). Reconnu pour les greffes incompatibles de tumeurs, il consiste à prétraiter le futur receveur par des injections de broyats ou d'extraits lyophilisés de cette tumeur de provenance homologue. Il se produit de la sorte des anticorps circulants qui, loin d'immuniser l'individu contre la tumeur, en " facilitent " au contraire, le développement, autrement impossible. Malgré de nombreux essais, il ne semble pas que cette méthode puisse s'appliquer, avec un égal succès, aux tissus normaux. (BILLINGHAM, BRENT, MEDAWAR)(73, 74). L'on peut, selon MATHE et AMIEL, rapprocher de la facilitation la " paralysie immunitaire " de FELTON (288), décrite uniquement chez la Souris, raison pour laquelle nous n'insisterons pas plus ici.

3) Méthodes permettant d'altérer les capacités de " reconnaissance" antigénique du système réticulo-endothélial de l'hôte.

a) Chimérisme hématologique spontané.

En dehors de toute circonstance pathologique, les antigènes propres à un individu demeurent sans effets sur le système réticulo-endothélial de ce sujet : nous avons vu précédemment comment la théorie clonale de BURNET permettait de comprendre ce fait.L'on peut donc admettre à priori, que si le contact ou l'"imprégnation " antigénique est réalisé suffisamment tôt au cours de la vie

embryonnaire,le système réticulo-endothélial d'un tel individu sera,par la suite, incapable de différencier ces antigènes étrangers de ceux particuliers à son organisme.

Cette manière de voir a été brillamment confirmée par la découverte d'OWEN découlant de l'observation des bovidés jumeaux dizygotes "free martin". Ces animaux,étant synchoriaux,sont de véritables chimères hématologiques. Bien qu'ayant chacun un patrimoine génétique propre,ils acceptent réciproquement des greffes prélevées aux dépens de leur partenaire (ANDERSON). Argument décisif en faveur de la théorie de BURNET, ce chimérisme hématologique spontané a été également décrit chez le mouton (STORMONT,WEIR et LANE)(807) et chez l'Homme (DUNSFORD et coll.)(266).

b) Production artificielle de la tolérance immunitaire.

BILLINGHAM,BRENT et MEDAWAR se sont efforcés de reproduire expérimentalement la tolérance immunitaire observée spontanément chez les animaux "free martin" en injectant, " in utero" d'abord puis le jour de la naissance,des souriceaux,par des cellules vivantes homologues. Ils obtinrent ainsi, dans un pourcentage élevé de cas, une survie définitive de l'homogreffe,fait qui a été retrouvé depuis chez diverses espèces animales,en utilisant parfois des techniques différentes(parabiose) quoique d'essence identique. Le phénomène a été étudié même chez l'Homme,en utilisant,pour ce, les individus qui avaient subi,dans la période immédiatement néonatale,une exsanguino-transfusion(ALBERT et coll.)(6) mais il semble,à ce propos,qu'aucune conclusion formelle n'ait pu être formulée. Malgré l'enthousiasme légitime soulevé par ces expériences, cette méthode de conditionnement,outre le fait qu'elle ne peut s'appliquer qu'à des organismes immatures,n'est pas exempte de graves inconvénients. Elle entraîne, en effet, chez les animaux ainsi traités une pleïade de symptômes réunis sous le nom de " maladie homologue ",mortelle dans un fort pourcentage de cas et qui se caractérise cliniquement par un tableau de cachexie et hématolo -

giquement par une lymphopénie avec atrophie complète des organes lymphoïdes; les survivants sont loin d'être indemnes de toute lésion et leur croissance, en particulier, est fortement altérée d'où le terme de " maladie des rabougris " (MATHE et AMIEL) qu'on lui donne parfois (runt disease des auteurs anglo-saxons). Elle est due, vraisemblablement, aux cellules immunologiquement compétentes étrangères réagissant contre les antigènes spécifiques de l'hôte (graft versus host reaction).

Il existe cependant d'autres moyens, utilisables notamment chez l'adulte d'arriver au même but :

- tel est le cas du phénomène décrit par BILLINGHAM et SPARROW (78) chez le lapin et repris récemment par G. LEJEUNE (517). A la suite d'une injection intraveineuse de cellules épidermiques dissociées ou plus simplement de sang total, faite quelques jours avant une homogreffe cutanée, on constate une augmentation considérable de la durée de survie de cette dernière;

- tel est le cas également du chimérisme hématologique artificiel obtenu par irradiation à doses supraléthales suivies d'une greffe de moëlle homologue. A l'exception de cas très précis (leucémies) ses indications pratiques sont cependant restreintes par suite de la mortalité prohibitive de cette méthode.

4) Méthodes tendant à minimiser la réponse du système réticulo-endothélial.

a) Influence de la thymectomie.

Il existe enfin un certain nombre de méthodes qui dépriment dans son ensemble l'activité du système réticulo-endothélial dont l'aptitude à la secrétion d'anticorps est ainsi grandement diminuée ou, exceptionnellement totalement annihilée. La thymectomie effectuée à la période néo-natale entre de plein droit dans ce cadre (MILLER (605)- TRENTIN (826) - MARTINEZ (569) - ARNASON(31)

Il est actuellement bien établi, en effet,que le thymus est nécessaire à la maturation des cellules immunologiquement compétentes: selon certains, le thymus fournirait à ces cellules l'environnement nécessaire pour qu'elles puissent parachever leur spécialisation : cette dernière terminée, elles le quitteraient progressivement pour coloniser l'ensemble du tissu lymphatique; selon d'autres, au contraire, (LEVEY, TRAININ, LAW), le thymus secréterait un principe hormonal indispensable à la maturation des cellules immunologiquement compétentes. Quoiqu'il en soit, la thymectomie n'a d'influence indiscutable sur la survie des greffes incompatibles que lorsqu'elle est pratiquée dans la période immédiatement néonatale, ou, à la rigueur, dans les semaines qui suivent la naissance. Effectuée chez l'adulte , son action est bien plus difficile à mettre en évidence et ne peut l'être effectivement que chez certaines espèces animales telles le Rat ou la Souris où elle est responsable d'une déplétion lymphocytaire périphérique marquée. Dans le domaine des transplantations rénales chez le Chien, elle s'est montrée totalement inefficace dans les mains de FISHER (295) et celles de CALNE (139). Il ne semble pas non plus que chez l'Homme, ses résultats soient particulièrement favorables. (STARZL) (786).

b) Diminution globale des ressources de l'organisme.

Affaiblir l'organisme en général revient, dans une certaine mesure, à diminuer l'intensité de ses réactions de défense contre une agression étrangère telle l'introduction d'une greffe incompatible.Il s'agit là,bien entendu,d'une arme à double - tranchant dont les effets secondaires indésirables évoluent parfois pour leur propre compte et échappent ainsi totalement au contrôle de l'expérimentateur.Telle quelle,elle comporte néanmoins d'assez nombreuses modalités.Spontanément,certaines affections chroniques diminuent considérablement la violence de la réponse à l'homogreffe primaire; c'est ainsi que, dans le mal de BRIGHT,l'on a pu observer des survies prolongées d'allotransplants rénaux (MANNICK)(555) ou

d'homogreffes cutanées (DAMMIN)(212) et ceci en l'absence de toute autre médication. Si la production d'anticorps sériques est normale chez les individus atteints de cancers généralisés (SOUTHAM), ces sujets tolèrent mieux que d'autres les greffes incompatibles. Il en va de même en ce qui concerne la maladie de HODGKIN - ou celle de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN.

Expérimentalement, il ne semble pas que la déplétion protéïque, et notamment en gamma-globulines, ait une influence notable sur la survie des homogreffes : cette constatation, apparemment en contradiction avec les résultats obtenus par certains auteurs (GOOD) (338) chez des sujets présentant une a-gamma-globulinémie congénitale, peut s'expliquer par le fait que la maladie humaine, spontanée, s'accompagne, indépendamment des désordres protéïques plasmatiques, d'importantes altérations cellulaires et, en particulier , lymphocytaires. D'autres moyens permettent d'aboutir à des conclusions identiques - tel est le cas des fistules du canal thoracique- sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir par la suite, ou encore des brûlures (RAPAPORT)(717).

C) Réduction de la " masse active " du système réticulo-endothélial.

Les tentatives d'exérèse chirurgicale des ganglions lymphatiques de drainage d'une homogreffe cutanée (MEDAWAR) n'ont pas amené d'augmentations significatives de la durée de survie du transplant (RUSSEL) (742) bien que la réponse primaire ait, au départ, un indéniable caractère local. Dans le même ordre d'idée, l'action de la splénectomie est le sujet de maintes controverses.Elle a souvent été associée aux greffes cutanées et aux transplantations rénales soit en pré-soit en per-soit en post-opératoire avec des fortunes diverses. Louée par quelques-uns, il ne semble pas , quand on va au fond des choses, qu'elle ait une influence décisive sur les phénomènes de rejet, quelle que soit l'espèce animale considérée. Il est également douteux que la splénectomie puisse augmen-

ter la tolérance aux drogues immunosuppressives et, en particulier, à la mercapto-purine. Enfin, les tentatives de blocage du système réticulo-endothélial par diverses substances colloïdales, tel le bleu trypan (MEDAWAR) - injectées par voie intraveineuse - se sont généralement soldées par des échecs plus ou moins complets.

d) Dépression du système réticulo-endothélial.

Pour intéressantes qu'elles soient, la plupart des méthodes précédemment analysées n'ont pas dépassé actuellement le stade expérimental et ne reconnaissent, à de rares exceptions près, aucune application pratique, ce qui n'enlève d'ailleurs rien à leur immense intérêt théorique.Il en est tout autrement en ce qui concerne les moyens qui permettent de déprimer plus ou moins sélectivement l'activité du système réticulo-endothélial:

- l'irradiation du receveur d'une part,
- et les différentes drogues immunosupressives d'autre part,

dont le principe de base est, somme toute assez voisin.

a') Irradiation du receveur.

L'idée première d'utiliser les radiations ionisantes pour prolonger la survie des homogreffes primaires est assez ancienne puisque dès 1915 HEKTOEN montrait que la capacité de sécrétion d'anticorps en réponse à une stimulation antigénique pouvait être diminuée par ce biais : quelques années plus tard, MURPHY réussissait des transplantations de tumeurs incompatibles grâce à cette méthode, tandis que DEMPSTER, LENNOX et BOAG (244) transposaient ces résultats aux tissus normaux ; irradiant des lapins avec des doses sublétales, ils constataient que des homogreffes cutanées n'étaient point rejetées dans les délais habituels sans toutefois, être définitivement acceptées. L'application des radiations ionisantes aux transplantations rénales homologues ne fut, au début, guère encourageante. DEMPSTER, en effet, en 1953, montrait que l'irradiation du Chien re-

ceveur, avant la greffe, n'entraînait pas une augmentation significative de la durée de survie de l'allotransplant; ces résultats furent bientôt confirmés par les travaux de BAKER et GORDON (43) qui utilisèrent des doses légèrement plus fortes (225 R), mortelles dans près de 50 % des cas par aplasie médullaire, complications intestinales ou septiques, et, malgré tout inopérantes sur les phé - nomènes de rejet. Il en va tout autrement chez l'Homme comme le prouvent les belles publications de HAMBURGER et coll.; celles de KUSS (495), de MERRILL (590). Selon HAMBURGER , (380,388,389) la tolérance immunitaire obtenue par l'irradiation totale du receveur à doses sublétales de l'ordre de 400 rads est plus durable et de meilleure qualité que celle que l'on réalise grâce aux diverses drogues immunosuppressives, sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement. Cette technique requiert malheureusement un contexte matériel tel qu'elle apparaît difficilement utilisable en dehors de Centres hautement spécialisés, raison pour laquelle elle ne s'est guère répandue et a été peu à peu détrônée par l'immunosuppression médicamenteuse.

Le mécanisme exact par lequel elle arrive à augmenter la survie de la greffe, est encore incomplètement connu; son effet, le plus immédiat, est l'atrophie du système lymphoïde qui s'accompagne d'une chute du taux des gamma-globulines sériques (MATHE et coll.) : parallèlement à la disparition des cellules souches lymphocytaires, le nombre de lymphocytes circulants diminue considérablement sans que, toutefois, la capacité phagocytaire du système réticulo-endothélial pris dans son ensemble soit fortement altéré (STIFFEL et coll.) (804). C'est donc vraisemblablement grâce à la déplétion lymphocytaire, qu'elle entraîne, que l'irradiation totale du receveur est à même de diminuer l'intensité de la réponse à la greffe incompatible, voire de l'annuler complètement, temporairement ou définitivement.

Nous ne nous étendrons pas ici sur ses effets secondaires, indésirables ou franchement délétères, résultant en particulier de l'atteinte des cellules souches sanguines ou de celles de la mu -

queuse intestinale. Afin de les éviter dans la mesure du possible, l'on a proposé, récemment, l'irradiation sélective du système lymphoïde en perfusant directement le réseau lymphatique par des isotopes radio-actifs à rayonnement peu pénétrant de type β ou encore en implantant une source émettrice au voisinage immédiat de l'aorte et des chaînes lombo-aortiques (HUME et coll.), irradiant ainsi le sang pénétrant dans le transplant. Quant à l'irradiation sélective du transplant tentée, mais en vain, par DEMPSTER, elle procède d'un tout autre principe et était surtout destinée, dans l'esprit de son promoteur, à diminuer l'intensité de la réaction de la greffe contre l'hôte (graft versus host reaction). Quelle que soit l'importance relative que l'on accorde à ce phénomène dans le cadre précis des transplantations rénales, cette méthode, décriée par les uns (HAMBURGER et coll.) car responsable dans certains cas, de néphrites radiques, reconnaît, pour d'autres, (KAUFFMANN et HUME (464), LEGRAIN et KUSS)(493), des indications limitées aux "crises" du transplant survenant sous une immunosuppression médicamenteuse de base.

b') Droques immunosuppressives.

Nous ne nous étendrons ici que relativement peu, quitte à y revenir plus longuement par la suite, sur les différentes drogues qui ont été , tour à tour, employées, avec des fortunes diverses, pour tenter d'induire une tolérance immunitaire.

a")Corticoïdes.

A ce propos, les différentes hormones cortico-surrénaliennes ont été parmi les premières, dont l'effet sur le devenir des greffes incompatibles ait été étudié à fond. Dès 1951, en effet, BIL - LINGHAM (75) puis MORGAN (619) montraient que l'administration par voie générale d'acétate d'hydrocortisone triplait environ la durée de survie des homogreffes cutanées chez le Lapin, sans entraî-

ner, toutefois, de survies définitives. Dans la même année, PERSKY et JACOB (689) appliquèrent cette technique aux transplantations rénales expérimentales chez le Chien mais n'observèrent pas d'augmentation significative de la période de fonctionnement de ces reins. Ces résultats furent ultérieurement confirmés par ceux de DEMPSTER (223,234) et ceux de DEKLERK, SCOTT et SCOTT (476), qui constatèrent cependant des modifications importantes de l'aspect histologique de ces allotransplants, avec, en particulier, une infiltration cellulaire interstitielle plus modérée que d'habitude. A l'encontre, pourtant, ZUKOSKI (892) rapportait récemment des succès apparemment définitifs d'homogreffes rénales chez des chiens qui n'avaient reçu que cette seule médication, mais qui faisaient, il est vrai, figure d'exception sur des séries expérimentales particulièrement étoffées.

Dans ce domaine comme en d'autres d'ailleurs, le mécanisme d'action des corticoïdes est, sans doute, loin d'être univoque:ces hormones sont à l'origine d'une atrophie du système lymphoïde avec chute de la lymphocytose périphérique (MEDAWAR) et réduisent, selon HELLER (408), le nombre de cellules inhérentes au système réticulo-endothélial : déprimant dans leur ensemble les processus impliqués par la cicatrisation tissulaire, elles altèrent la perméabilité des capillaires (MENKIN) (587) et minimisent les réactions inflammatoires spécifiques ou aspécifiques. Leur activité est donc vraisemblablement la résultante de ces différents facteurs, mais d'ores et déjà elle apparaît insuffisante pour empêcher, à elle seule, les phénomènes de rejet de la greffe incompatible dans un pourcentage significatif de cas. Il n'en est plus ainsi lorsqu'on l'associe à d'autres drogues immunosuppressives comme le pressentaient déjà, dès 1952, GORDON, BAKER, HUFFER et MILLER. (44).

b") Antimitotiques et antimétabolites.

- Agents alkylants.

Les agents alkylants furent les premiers employés puisque en 1948,TALIAFERRO,montrait que la méchloréthamine était à même de

réduire la réponse immunologique vis-à-vis de nombreux antigènes ainsi que les phénomènes d'hypersensibilité retardée (SCHWAB). Dans le domaine des allotransplantations rénales (GORDON-BAKER - HUFFER-MILLER) (44) ainsi que dans celui des homogreffes en général, leur activité - et notamment celle de la cyclophosphamide la plus étudiée - semble assez restreinte du moins aux doses auxquelles on peut les employer sans observer trop d'accidents secondaires.

- Antipuriques.

L'action sur les phénomènes immunologiques de la 6-mercaptopurine, synthétisée par ELION et HITCHINGS (277,278,279), fut mise en évidence chez le Lapin, par SCHWARTZ et DAMESHEK (735,756,757 , 758); ce produit connut presque aussitôt de nombreuses et fructueuses applications dans le cadre des greffes d'organes. CALNE (144,133,134,135) obtenait, grâce à lui, une augmentation substantielle de la durée de survie d'allotransplants rénaux primaires et secondaires chez le Chien et ses travaux furent bientôt confirmés par ceux de ZUKOSKI, (889,893,897) de PIERCE et VARCO ...(697). La relative toxicité de la 6-mercapto-purine engagea à rechercher d'autres substances de même essence, mais mieux tolérées. Parmi toutes celles qui furent et qui sont encore expérimentées - telles la 8-azaquinine, le 6 aza-uracile, l'azasérine, le 5-fluorouracile- la 6 (1-Méthyl 4 - nitro -5 - imidazolyl) thiopurine ou azathioprine, mieux connue sous son nom commercial d'IMURAN, apparut rapidement comme étant la meilleure, à la fois la plus efficace et la mieux acceptée. Elle est, à l'heure actuelle, presque universellement employée dans le conditionnement des greffes rénales humaines.

- Antifoliques.

A l'opposé des antipuriques, les antifoliques ne semblent pas, pour l'instant du moins, avoir répondu aux espérances que l'on fondait en eux.Trop toxiques,en effet,ils restent inefficaces aux doses"thérapeutiques"à l'exception peut-être de l'a-methopterine (Me-

thotrexate) louée par d'aucuns (HARDY - BLUMENSTOCK) (89,90), décriée par d'autres.

Ces diverses drogues - et en particulier l'azathioprine - ont donc été à l'origine d'une véritable révolution dans le domaine des greffes d'organes. Leurs mécanismes d'action, pour autant qu'ils soient connus, leurs différentes incidences générales sur l'organisme seront succinctement analysés dans un prochain paragraphe mais, dès maintenant, nous aimerions souligner le fait qu'en aucun cas elles ne sauraient être tenues pour une solution idéale et définitive.

c') Drogues diverses.

De très nombreuses variétés de substances ont été utilisées, avec des fortunes éminemment variables, dans le but de prolonger la survie des greffes incompatibles. Si les différents sérums cytotoxiques - et notamment antilymphocytaires - donnent quelques espérances (PICHEMAYR), les antihistaminiques (FORSTER- WOODRUFF) (877), les anticoagulants (CONWAY, STARK et JOSKIN), le zymosan abaissant le taux de properdine se sont avérés inefficients de même que les différents enzymes antiprotéolytiques analogues à l'inhibiteur de KUNITZ. Certains antibiotiques pourtant - en particulier l'Actinomycine C produite par STREPTOMYCES CHRYSOMALLUS (HACKMANN - WAKSMAN) ont fait la preuve d'une efficacité certaine et reconnaissent des indications très précises sur lesquelles nous reviendrons par la suite.

C. RECHERCHES PERSONNELLES.

En ce domaine, nous avons personnellement effectué quelques modestes séries expérimentales, reprenant pour la plupart des protocoles décrits par d'autres auteurs, et portant sur un total de 4I chiens de race mêlée. Tous ces animaux subirent en même temps que l'implantation d'une homogreffe rénale dans la fosse iliaque, l'ablation de leurs deux reins propres. Ajoutons que nous n'avons procédé à aucune sélection dans le choix du donneur; tout au plus avons-nous généralement tenu compte du poids et de la taille respectifs des deux chiens. Comme tels, ils se répartissent de la manière suivante :

- quatre fois la transplantation rénale fut associée à une fistule du canal thoracique;
- quatre fois, elle fut précédée par l'introduction d'antigènes homologues provenant du même donneur que le rein transplanté;
- 10 fois les animaux reçurent comme seule médication immunosuppressive de l'azathioprine ; *
- 16 fois, l'imuran fut associé systématiquement à de l azasérine et éventuellement à de la prednisone;
- dans sept cas enfin, la 6 - mercapto-purine représenta la médication immunosuppressive de base.

1) Allotransplantations rénales et fistules du canal thoracique.

Comme nous y avons déjà fait allusion, les fistules du canal thoracique, outre l'importante déperdition protéique et la véritable " hémorragie " lymphocytaire qu'elles entraînent, sont à mêmes

---

* Nous remercions les laboratoires Burroughs et Wellcome, Parkes et Davis, et Roussel, qui, à titre gracieux,nous ont fourni respectivement l'imuran,l'azasérine et la prednisone.

de minimiser l'intensité de la réaction immunitaire face à une stimulation antigénique. La physiologie propre du canal thoracique , efférence lymphatique principale chez l'Homme et dans bon nombre d' espèces animales, est fort mal connue. Pourtant, l'on a pu montrer récemment que les fistules externes de ce canal ou sa dérivation dans le tractus digestif, amenaient, chez le Rat notamment, une augmentation significative de la durée de survie d'homogreffes cutanées (WOODRUFF et ANDERSON) (21 - 878),(DUMONT, MAYER et MULHOLLAND) (262). A notre connaissance, très peu d'expériences de ce genre ont été décrites dans le cadre des allotransplantations rénales chez le Chien, raison qui nous a incité à entreprendre cette brève série.

a) Technique de la fistule externe du canal thoracique chez le Chien.

Les nombreuses variations anatomiques du canal thoracique chez le Chien, le fait qu'il se dédouble dans un fort pourcentage de cas- selon MARKOWITZ, au niveau du médiastin supérieur, en un tronc principal gauche et un tronc accessoire droit, rendent compte des difficultés que l'on éprouve à réaliser une technique de dérivation rigoureuse. Certains ont donc proposé d'aborder le canal à la portion moyenne du médiastin postérieur, mais cette voie d'approche nous a paru trop traumatisante et nous nous sommes donc rallié à la formule suivante : grâce à deux incisions séparées, horizontales, supra-claviculaires, on dissèque successivement les deux confluents veineux jugulo-sous-claviers, à la base du cou. Du côté gauche, à la face postérieure du plexus veineux, on reconnaît, en règle générale, assez facilement, un tractus lymphatique, volumineux, blanchâtre, que l'on lie après en avoir cathétérisé l'extrémité distale sur la plus grande longueur possible grâce à une canule en polyéthylène. Cette dernière est abouchée à la peau et la lymphe qui s'en écoule est recueillie dans un sac en plastique. Chez trois chiens sur les dix qui composaient initialement cette série, nous avons rencontré une formation analogue du côté droit, bien que d'un ca -

libre plus réduit; dans ces cas, elle fut systématiquement sectionnée entre deux ligatures.

Comme telle, cette technique s'est avérée relativement satisfaisante en pratique : dans un cas pourtant, nous ne pûmes cathétériser le canal thoracique du fait de son diamètre trop restreint et, une fois, la fistule externe se tarit spontanément au bout de quelques heures à peine, sans raison apparente. Seuls, les quatre derniers cas ont donc été retenus, pour la transplantation rénale; chez ces animaux, en effet, la fistule fonctionna correctement pendant trois jours au minimum, avec un maximum d'une semaine et une moyenne de 5, 2 jours. La quantité de lymphe recueillie diminue progressivement : c'est ainsi que de 1000 cm^3 en moyenne le premier jour, elle passe à 700 cm^3 le deuxième, à moins de 500 cm^3 le troisième.. Selon ANDERSON, la cause première de cette régression résiderait dans la déshydratation subie par ces animaux et pourrait être partiellement évitée par des perfusions adéquates, ce que nous n'avons point fait. Il nous semble pourtant que d'autres facteurs peuvent également intervenir et, notamment l'ouverture d'une circulation collatérale lymphatique de suppléance avec oblitération ou court-circuitage du collecteur principal. En effet, lors de la transplantation, nous avons toujours constaté la turgescence réellement anormale des lymphatiques abdominaux, en lieu et place de la déplétion à laquelle nous nous attendions.

b) Effets de la fistule thoracique.

L'effet le plus immédiat de la fistule externe du canal thoracique est l'intense dénutrition qu'elle entraîne très rapidement : pendant cette période, en effet, les animaux ont perdu, en moyenne 2,9 kg, ce qui correspond sensiblement à 17 % de leur poids initial. Parallèlement, l'on observe une importante déperdition protéique puisque les protéines sériques totales sont passées de 6,8 g% avant l'intervention, à 4,2 g/looml lors du tarissement de la fistule, les γ globulines subissant une chute proportionnellement identique (de 2,4 g/loo ml à 1,6). Par contre, la leucocy -

tose périphérique ne s'est pas modifiée et nous n'avons jamais constaté une lymphopénie nette.

c) Fistule du canal thoracique et transplantation rénale.

Les allotransplantations rénales, pratiquées selon la technique précédemment indiquée, ont été systématiquement effectuées trois jours après l'instauration de la fistule lymphatique. La durée de survie de ces chiens n'a pas dépassé 7,5 jours en moyenne, avec un minimum de 6 et un maximum de 9 jours. Fonctionnellement, nous n'avons noté aucune différence significative entre ces greffes rénales et celles implantées chez des animaux qui n'avaient subi aucun traitement préalable. De plus, leur aspect morphologique,tant macroscopique (moyenne des poids des pièces prélevées : 113 g) qu'histologique est identique à celui des allotransplants rénaux primaires non modifiés. (Tableau n° XI).

d) Remarques.

Dans cette brève série expérimentale, la fistule du canal thoracique, malgré ses importantes répercussions sur l'état général de l'animal, est donc restée, apparemment, sans effet sur le devenir de la greffe incompatible. Ces résultats négatifs, nous ont amené,peut-être trop hâtivement,à abandonner cette technique de conditionnement qui semble pourtant,d'après les données des autres auteurs,incapable,à elle seule,d'induire une tolérance immunitaire durable.

2) Allotransplants rénaux et injection de cellules vivantes spléniques ou épidermiques.

Très impressionné par les travaux de LEJEUNE (517)reprenant le phénomène décrit chez le Lapin par BILLINGHAM et SPARROW (78), seul exemple connu de désensibilisation spécifique dans le domaine

FISTULE CANAL THORACIQUE

Chiens	Fonction de la fistule	Perte de poids de l'animal	Lympho-pénie	Diminution des gamma-globulines	Durée survie après trans-plantation	Poids greffe	Rejet histologique
1	5 j.	3,5 kg	0	+	8 j.	135 g	+++
2	7 j.	2,5 kg	±	±	7 j.	160 g	+++
3	3 j.	1,5 kg	0	+	9 j.	125 g	+++
4	6 j.	4 kg	0	++	6 j.	115 g	+++

TABLEAU XI

des greffes de tissus normaux selon MATHE et AMIEL, (572) nous avons essayé, dans cinq cas, de le reproduire chez le Chien, au profit d'un allotransplant rénal primaire . En fait, d'assez nombreuses tentatives de ce genre ont été décrites dans différentes espèces animales,avec des succès éminemment variables. Chez le Chien, CALNE (140), a obtenu quelques prolongations importantes de la durée de fonctionnement d'une homogreffe rénale mais en associant, il est vrai, l'injection de cellules spléniques à diverses drogues immunosuppressives. La méthode de BLUMENSTOCK (89) de conditionnement aux transplantations pulmonaires fait également appel à un principe très voisin, mais ici encore, l'interprétation des résultats est rendue délicate par l'emploi simultané de méthotrexate. Dans nos cinq cas, par conséquent, seule l'injection de cellules vivantes a été utilisée,à l'exclusion de tout autre facteur.

a) Méthode de préparation des cellules vivantes.

Pour la préparation de ces cellules spléniques ou épidermiques, la technique décrite par LEJEUNE et dérivée de celle de BILLINGHAM a été suivie à la lettre. Sans vouloir la reprendre ici en détail, disons simplement que les fragments cutanés, sitôt après leur prélèvement , ont été mis en incubation à 37° avec de la trypsine dissoute au 1/250 e dans un soluté physiologique tamponné. Au bout d'une demi-heure environ de ce traitement, les feuillets épidermiques se détachent plus ou moins facilement du derme et leur face profonde est alors délicatement grattée : les amas cellulaires obtenus sont filtrés, lavés et centrifugés à plusieurs reprises. En fin de compte, ils sont comptés à l'hémocytomètre de THOMAS.

La préparation des cellules spléniques est bien plus aisée : il suffit, en effet, d'un simple tamisage de la rate pour dissocier les différentes cellules les unes des autres. De toute manière, dans un cas comme dans l'autre, toutes les manipulations sont effectuées avec des précautions d'asepsie rigoureuses.

b) Injection de ces cellules.

Les fragments cutanés, excisés aux dépens de la face interne des oreilles de l'animal au niveau de laquelle les téguments sont particulièrement souples, ainsi que les rates ont été prélevés, trois jours avant la transplantation rénale, sur le futur donneur. Une heure plus tard environ, les cellules préparées à partir de ces tissus ont été injectées par voie strictement intraveineuse, en une seule fois, au receveur.

Dans trois cas, des cellules épidermiques ont été employées aux doses suivantes : 2,4 x 10^9, 6 x 10^9 et 6 x 10^9 : deux fois à l'encontre, il s'agissait de cellules spléniques (5 x 10^9 cellules dans les deux cas). Quatre fois sur cinq, l'injection s'est passée sans incident aucun : dans le dernier cas, l'animal devait décéder quelques minutes plus tard dans un tableau de choc anaphylactique, la quantité de cellules injectée n'étant certainement point suffisante pour provoquer, comme l'a décrit HUME (461), un blocage mécanique du lit capillaire pulmonaire.

c) Injections de cellules vivantes et allotransplants.

Les transplantations rénales ont donc été effectuées trois jours après l'administration de ces cellules : chez les quatre animaux survivants, ce bref laps de temps ne fut marqué par aucun trouble clinique ou biologique notable. Dans un cas, l'allotransplant rénal ne fonctionna jamais correctement et s'arrêta totalement de sécréter au bout de 24 heures à peine. Macroscopiquement et histologiquement, le rein présentait un aspect analogue à celui que l'on attribue à la réaction à la deuxième greffe. A priori, pourtant , il est assez difficile de souscrire sans réserve à cette hypothèse étant donné la très courte période d'immunisation possible. Dans les trois autres cas par contre, l'évolution de l'allotransplant rénal ne fut guère modifié, la survie de ces chiens ne dépassant pas, en moyenne, 6,3 jours (maximum 8 jours et minimum 5 jours). De plus, les lésions histologiques de ces greffes étaient, qualitativement et quantitativement, similaires à celles des

allotransplants non traités . (tableau n° XII).

d) Remarques.

Dans l'ensemble, par conséquent, les résultats de cette méthode de conditionnement ont été des plus décevants dans notre brève série expérimentale. Elle permet, toutefois, de varier presque à l'infini, la quantité de cellules injectées, leur voie d'injection, l'utilisation d'adjuvants de toute nature : de plus, en principe, rien n'empêche de répéter ce contact antigénique entre donneur et receveur à plusieurs reprises, séparées par divers intervalles de temps. Il n'est donc nullement interdit d'espérer obtenir un jour par cette voie, de substantiels succès.

3) Allotransplants rénaux et droques immunosuppressives.

a) Six-mercapto-purine.

Dans sept cas, nous avons employé la 6-mercapto-purine comme médication immuno-suppressive de base, associée trois fois à de l'actinomycine C (une injection unique à raison de 10 gamma par kgp) et, une fois, à une splénectomie. L'un de ces chiens doit être écarté du reste de la série par suite d'une erreur technique ayant abouti à la thrombose de l'artère rénale moins de 24 heures après la transplantation. La survie moyenne des six animaux restants s'est établie aux alentours de 22 jours avec un maximum de 57 jours et un minimum de 8 jours : trois d'entre-eux ont dépassé trois semaines d'évolution. (Fig. n° 43 et fig. 44) (Fig. n° 44 hors texte).

Deux fois, la 6 mercapto-purine a été à l'origine d'une aplasie médullaire fatale. Trois de ces chiens sont morts d'urémie, d'apparition brutale une fois et s'étant développée progressivement, au contraire, dans deux cas. Le dernier d'entre-eux enfin devait être emporté par une suppuration broncho-pulmonaire massive. Histologiquement, un seul de ces allotransplants, était pratiquement indemne de lésions à l'exception d'un oedème intersti -

Chiens	Durée de survie	Nombres de cellules injectées	Poids de la greffe	Rejet histologique	Cause de mort
1	2 j.	$2,4 \times 10^9$ cellules épidermiques.	75 g	second set ?	urémie
2	6 j.	5×10^9 cellules spléniques.	115 g	+++	urémie
3	5 j.	5×10^9 cellules spléniques.	135 g	+++	urémie
4	8 j.	6×10^9 cellules épidermiques	140 g	+++	urémie
5	-	6×10^9 cellules épidermiques	-	-	choc anaphylactique ?

TABLEAU XII

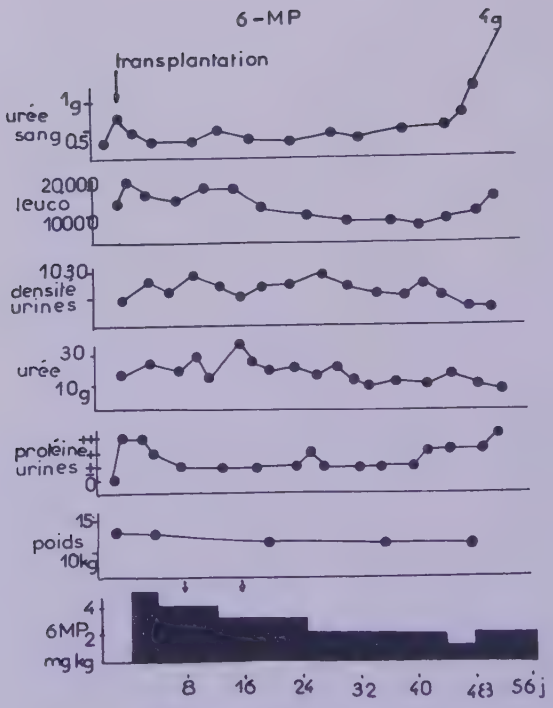

Fig. n° 43 - Evolution d'une allogreffe rénale chez un chien traité par la 6-mercapto-purine et ayant survécu 57 jours. (N.B. : les deux flèches représentent chacune une injection d' Actinomycine C à raison de 10 gamma/ kgp.

tiel d'ailleurs très modéré : si l'infiltration cellulaire était très marquée dans deux cas, elle était, à l'opposé, de faible intensité sans toutefois être totalement absente dans les quatre derniers reins. Chez les deux animaux de ce groupe qui survécurent respectivement 25 et 57 jours,elle était associée à une fibrose " inflammatoire " interstitielle,à une atrophie tubulaire nette ainsi qu'à des lésions artériolaires sur lesquelles nous revien - drons par la suite. (Tableau n° XIII).

6 - M E R C A P T O - P U R I N E

Chiens	Cause de mort	Survie	Poids greffe	Rejet histologique	Remarques.
1	échec technique	1 j.	-	-	-
2	anurie -urémie	8 j.	205 g	++	ictère +
3	hémorragie pulmonaire	9 j.	58 g	$\frac{+}{-}$	hépatite +
4	urémie	21 j.	155 g	++	
5	aplasie médullaire	12 j.	56 g	0	actinomycine C hépatite +
6	suppuration pulmonaire	25 j.	59 g	$\frac{+}{-}$	+ splénectomie + actinomycine
7	urémie	57 j.	58 g	$\frac{+}{-}$	+ actinomycine

TABLEAU XIII

b) Imuran (B.W. 57.322)

Dix chiens reçurent comme drogue immunosuppressive de base de l'imuran qui ne fut associé que dans un seul cas à une injection de 10 γ / kgp d'actinomycine C. Neuf d'entre-eux survécurent à la période post-opératoire immédiate, l'un ayant présenté, à la suite d'une malfaçon technique une thrombose rapide de l'artère rénale. La durée moyenne de survie de ces 9 animaux est de 15,5 jours, avec un maximum de 28 jours et un minimum de 6 jours; deux seulement dépassèrent trois semaines.

De ce groupe, cinq sont morts d'urémie, un d'aplasie médullaire, un d'éviscération secondaire à une suppuration pariétale importante; un d'hémorragie intrapulmonaire, et un enfin, d'invagination intestinale du grêle.

Morphologiquement, dans l'ensemble, les lésions étaient plus marquées dans cette série que dans la précédente, tout en gardant une allure générale identique. (Tableau n° XIV).

c) Imuran et azasérine.

16 chiens enfin reçurent, en association de l'imuran et de l'azasérine; parmi eux, quatre furent soumis, en plus, à l'action de la prednisone. Un échec technique réduit le matériel valable à 15 animaux qui survécurent, en moyenne, 21 jours, avec un maximum de 48 jours et un minimum de 6 jours; cinq d'entre eux dépassèrent trois semaines.

Six seulement moururent d'urémie; la très forte toxicité de l'azasérine a été, en effet, responsable de 5 aplasies médullaires fatales, proportion beaucoup plus importante que dans les précédents groupes traités par l'imuran seul ou la 6 - mercapto-purine. Il y eut également deux décès par hémorragie pulmonaire, un par suppuration broncho-pulmonaire, et un, enfin, par hépatite avec nécrose parenchymateuse prononcée. Ajoutons enfin, qu'à trois exceptions près, les lésions histologiques de rejet des transplants

IMURAN

Chiens	Cause de mort	Survie	Poids greffe	Rejet histologique	Remarques
1	échec technique	3 j.	-	-	-
2	urémie	9 j.	95 g	+	hépatite
3	invagination	17 j.	53 g	±	
4	urémie	6 j.	98 g	++	
5	urémie	14 j.	72 g	±	suppuration pariétale
6	urémie	19 j.	123 g	+	
7	aplasie medullaire	17 j.	65 g	±	
8	urémie	21 j.	95 g	++	+ actinomycine C
9	hémorragie pulmonaire	28 j.	49 g	±	
10	éviscération suppuration parié - tale	9 j.	65 g	+	

TABLEAU XIV

sont restées modérées. (fig. n° 45-46) (tableau n° XV).

4) Remarques sur l'activité des drogues immunosuppressives

Somme toute, les résultats que nous avons obtenus à l'aide de ces différentes drogues immunosuppressives ont été, dans leur ensemble, médiocres et décevants. Il y a , à celà, plusieurs raisons sans doute dont certaines, et non des moindres, tiennent à notre inexpérience dans le maniement de ces substances éminemment toxiques et à la brièveté de nos séries expérimentales , mais dont d'autres relèvent directement du mode d'action de ces drogues.

a) Mode d'action.

Ce dernier reste largement hypothétique. L'on sait qu'elles interfèrent toutes, à des niveaux différents, avec la biosynthèse protéique,mais la filiation entre ce fait et la suppression de la réaction à la greffe homologue demeure pleine d'inconnues. A dose égale, l'extrême variabilité de leur efficacité,d'un individu à l'autre, dépend vraisemblablement de la disparité génétique plus ou moins grande qui sépare le donneur du receveur et dont aucune méthode ne permet, à présent, de mesurer l'importance avec quelque précision. Toutes les espèces n'y sont pas également sensibles, et, chez un même individu, leur activité est influencée, dans une certaine mesure au moins, par la nature des tissus prélevés sur le même donneur : c'est ainsi que chez le chien, les drogues immunosuppressives préservent mieux et de façon plus durable l'allotransplant rénal ou hépatique que l'homogreffe cutanée (CALNE), (140),(MURRAY) (653) dont l'antigénicité est pourtant commune . Même en cas de tolérance prolongée, elles n'aboutissent pas apparemment à une paralysie complète de la fonction immunitaire (MURRAY) (653) et l'on ne sait au juste, si dans ces conditions, c'est l'hôte qui s'adapte au greffon qui n'a point perdu son pouvoir antigénique ou ce dernier à l'hôte (MURRAY).

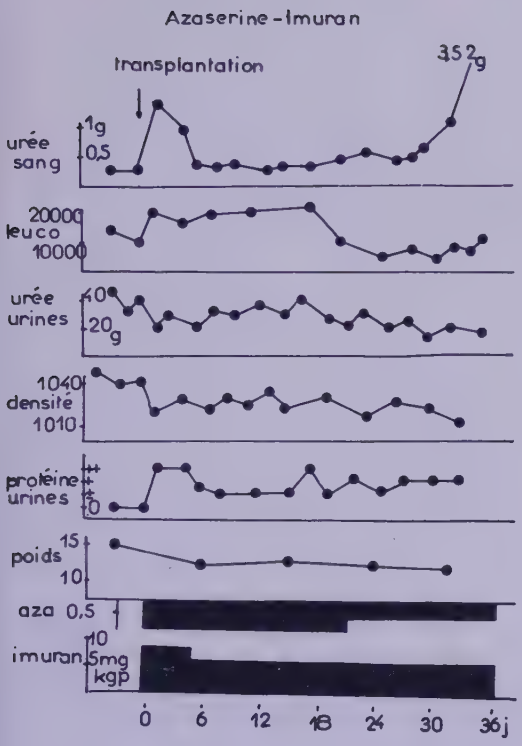

Fig. n° 45 - Survie de 36 jours d'un allotransplant rénal traité par l'imuran combiné à l'azasérine.

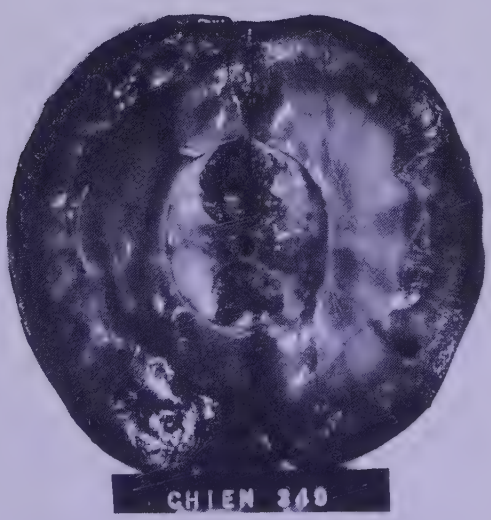

Fig. n° 46 - Aspect macroscopique d'un allo - transplant rénal ayant fonctionné 48 j. chez un chien traité par l'Imuran et l'Azasérine et mort d' aplasie médullaire. La morphologie du rein est subnormale, son poids ne dépassant point 86 g.

IMURAN - AZASERINE

Chiens	Cause de mort	Survie	Poids greffe	Rejet histologique	Remarques
1	urémie	18 j.	65 g	±	
2	suppuration pulm.	45 j.	79 g	±	+ prednisone
3	urémie	11 j.	125 g	+	
4	aplasie medullaire	18 j.	110 g	±	suppuration pariétale
5	aplasie medul.	25 j.	82 g	±	
6	urémie	9 j.	102 g	++	
7	hépatite	14 j.	60 g	±	
8	aplasie medul.	11 j.	160 g	+	
9	urémie	14 j.	155 g	++	
10	aplasie medul.	48 j.	86 g	±	
11	hémorragie pulm.	11 j.	90 g	±	
12	urémie	36 j.	105 g	+	
13	urémie	8 j.	225 g	+++	+ prednisone
14	aplasie medul.	40 j.	95 g	±	+ prednisone
15	hémorragie pulm.	6 j.	100 g	+	+ prednisone
16	échec technique	1 j.	-	-	-

TABLEAU XV

b) Toxicité des drogues.

Toutes, elles partagent une grande toxicité de telle manière que les doses efficaces, immunosuppressives, sont très voisines des doses léthales. Leur emploi, en effet, est émaillé de très nombreuses complications qui leurs sont communes à toutes, quoique, peut-être, avec des incidences légèrement différentes. Parmi elles, l'infection figure en bonne place qu'il s'agisse de suppurations pariétales, pulmonaires, urinaires excrétrices, de septicémies ou de réveils de foyers septiques latents de divers ordres. Les larges couvertures antibiotiques ne permettent point toujours de les prévenir, a fortiori, de les tarir, mais assurent souvent une sélection particulière des germes dont certains ne sont que rare - ment pathogènes : candida albicans, pneumocystis, carinii, aspergillus ...

Ces derniers sont sans doute responsables de bon nombre de " pneumonies post-transplantation " mais il n'est pas exclu que le poumon, premier organe atteint par les antigènes déversés dans le sang par la greffe, ne soit à même de réagir vis-àvis de ces substances à la manière du ganglion lymphatique draînant une allogreffe cutanée (Fig. n° 47).

L'hépatotoxicité des drogues immunosuppressives est également bien connue et signalée par tous les auteurs qu'elle se manifeste par une nécrobiose hépatique ou, plus généralement, par un ictère cholangiostatique (Fig. n° 48). D'une manière générale, l'effet délétère de ces médications sur un organe donné est d'autant plus net que les cellules de ce dernier sont en division plus rapide. Il n'est donc pas étonnant, que la moëlle osseuse, et, à un moin - dre titre, la muqueuse intestinale, soient parmi les premières touchées, véritable pierre d'achoppement de ce mode de traitement, sans qu'il n'y ait pourtant de parallélisme avéré entre la qualité de l'immunosuppression et le pouvoir aplasiant.(CALNE)(140).

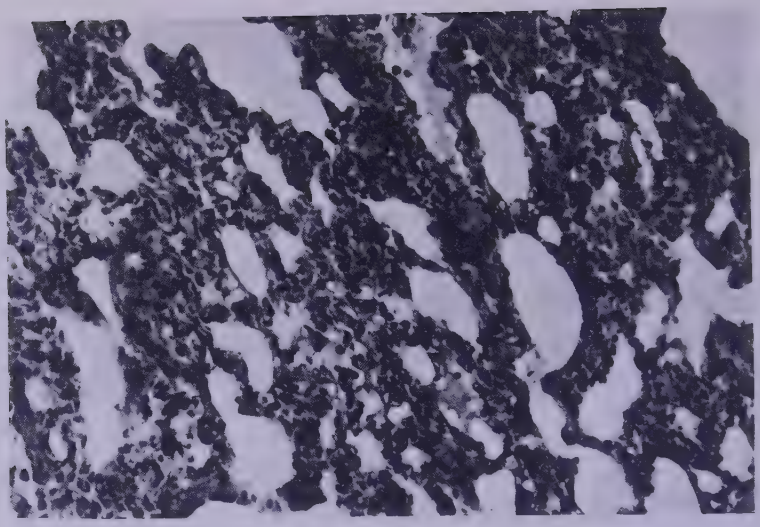

Fig. n° 47 - Image histologique d'une " pneumonie" post-transplantation : on note l'épaississement considérable des membranes interalvéolaires, infiltrées par des cellules mononucléées .

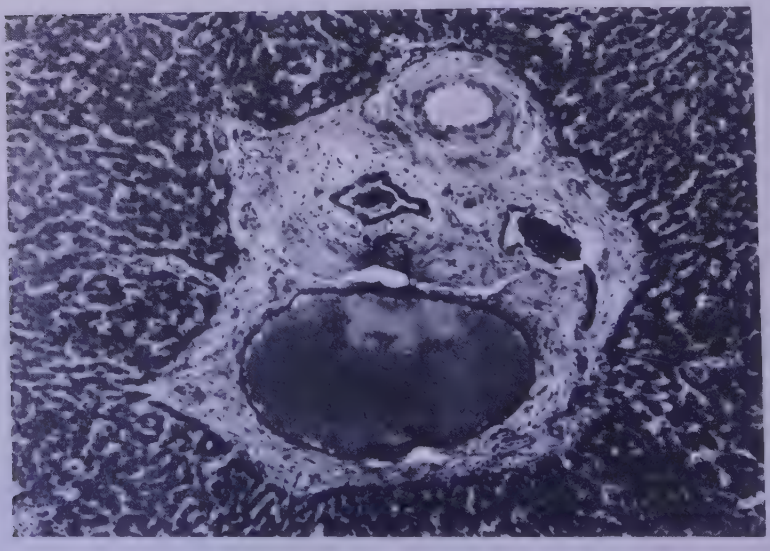

Fig. n° 48 - Espace portal d'un chien traité par la 6-mercapto-purine: on constate la présence de thrombi-biliaires oblitérant les canalicules biliaires.

C) Droques immunosuppressives et fonction du transplant rénal.

En tout état de cause, les drogues immunosuppressives bouleversent complètement l'évolution fonctionnelle de l'allotransplant rénal primaire en supprimant, dans la majorité des cas, l'anurie brutale qui en marque, chez l'animal non traité, la dégénérescence terminale. A cet arrêt sécrétoire aussi soudain qu'imprévisible succède une insuffisance rénale au développement progressif, plus ou moins lent, mais exceptionnellement absent. Çà et là, tant chez l'Homme que chez l'animal, celle-ci est marquée par des aggrava - tions brusques, véritables " crises du transplant ", selon l'expression de HAMBURGER, sursauts d'activité d'un système réticulo-endothélial inhibé mais non détruit ou définitivement conditionné. Le plus souvent en l'absence d'un traitement adéquat, ces " crises " sont plus ou moins réversibles grâce à l'augmentation des doses de substances immunosuppressives, l'adjonction d'actinomycine C, des corticoïdes ou encore par l'irradiation locale du transplant.

d) Aspect histologique des reins allotransplantés, soumis à un traitement immunosuppressif.

Ces modifications fonctionnelles ne sont pas sans répercus - sions morphologiques, bien au contraire; l'aspect de l'allotrans - plant traité diffère en effet considérablement de l'homogreffe rénale non modifiée. Les modifications les plus frappantes, à première vue, portent sur l'infiltration cellulaire interstitielle qui peut faire totalement défaut dans certains cas sans qu'il existe, pour autant, un parallélisme net entre-elle et la fonction du transplant. (DEMPSTER) (Fig. n° 49-50). Le plus souvent cependant, l'infiltration est présente mais demeure modérée, en rien comparable à celle que l'on note en l'absence de traitement: elle s'aggrave , par ailleurs, à chaque " crise du transplant " mais peut régres - s er une fois celle - ci jugulée . A la longue , elle se

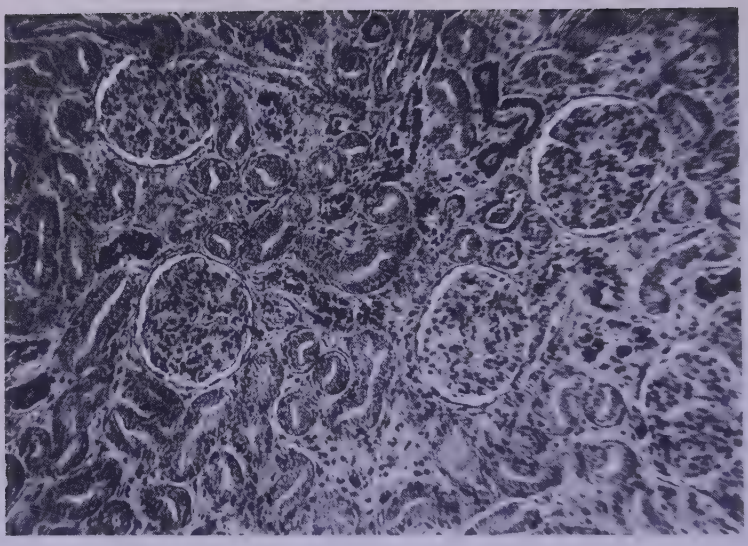

Fig. n° 49 - Allotransplant rénal traité par la 6-mercapto-purine chez un chien mort au 25 e jour post-opératoire de suppuration pulmonaire. L'infiltration cellulaire est, dans le cas présent, pratiquement absente.

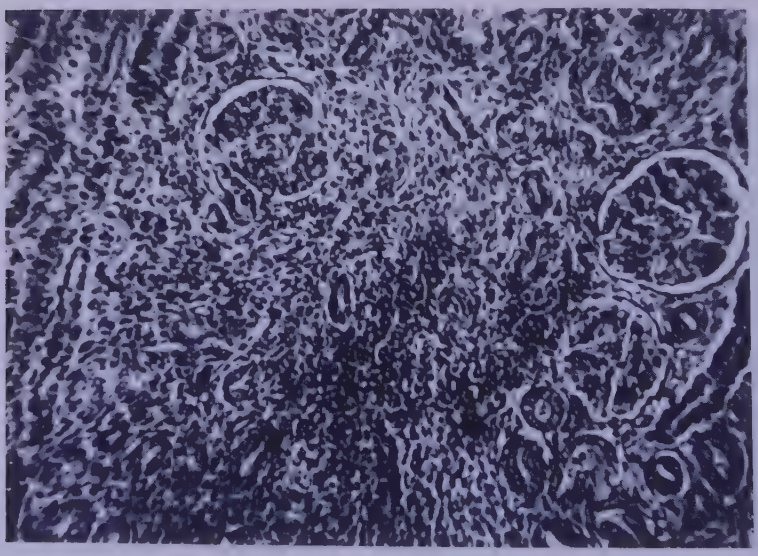

Fig. n° 50 - Infiltration cellulaire interstitielle très prononcée au sein d'un allotransplant rénal ayant fonctionné 11 jours chez un animal traité par l'association imuran/azasérine et mort d'aplasie médullaire.

trouve noyée dans une sclérose interstitielle qui étouffe les tubes plus ou moins atrophiés (fig. n° 51 - 52) mais laisse les glomérules indemnes; les lésions glomérulaires sont,en effet,rares,sinon exceptionnelles,et sont caractérisées avant tout par un épaississement de la membrane basale (PORTER) (750), et à un moindre titre, par la prolifération des cellules endothéliales. (fig. n° 53 - 54 et 55).

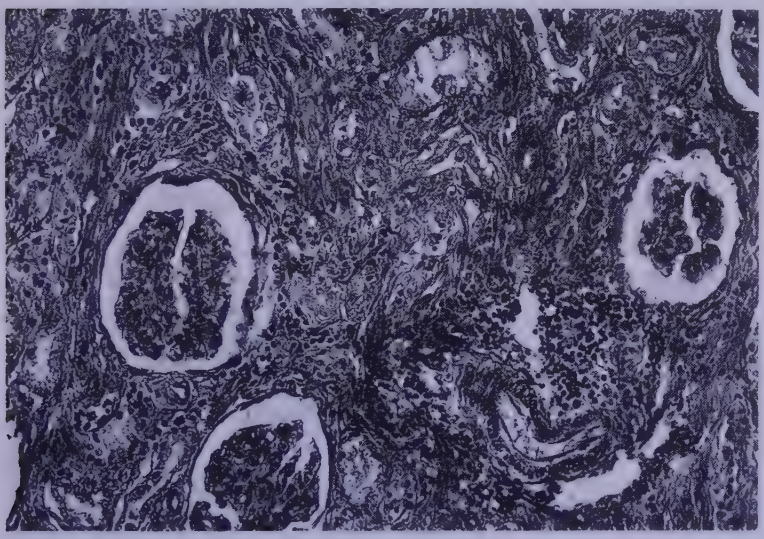

Fig. n° 51 - Sclérose interstitielle et atrophie complète des tubes contournés : chien ayant survécu 57 jours grâce à la 6-mercapto-purine.

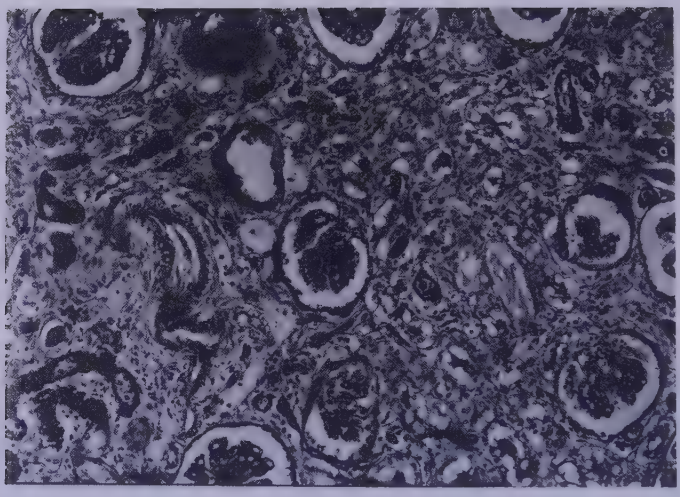

Fig. n° 52 - Autre exemple d'atrophie tubulaire prononcée chez un animal ayant survécu 40 jours (traitement combiné : imuran/azasérine/prednisone).

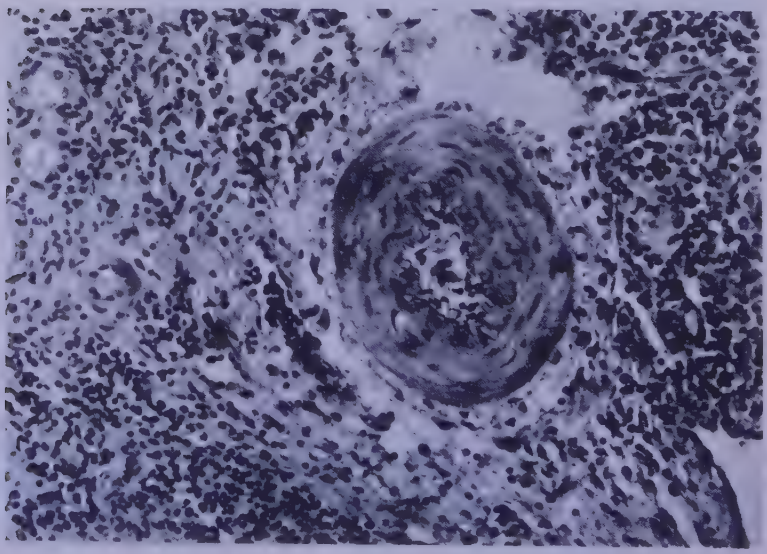

Fig. n° 53 - Epaississement considérable de la média d'une artériole arquée : allotransplant rénal au 21 e jour (6-mercapto-purine).

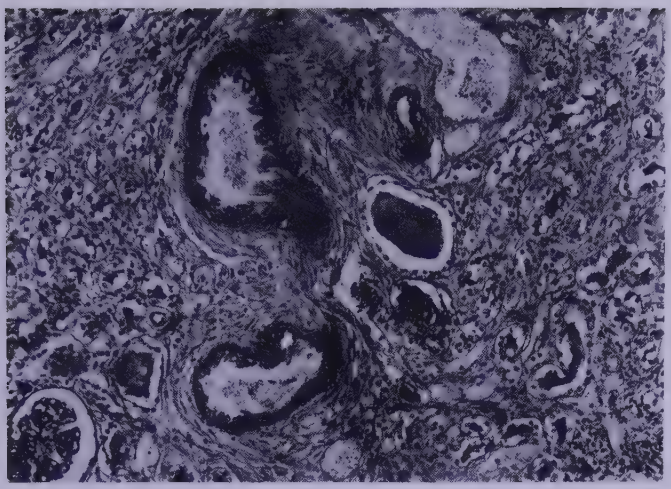

Fig. n° 54 - Médianécrose artériolaire au sein d'un allotransplant traité par l'imuran/azasérine (45e jour post-opératoire).

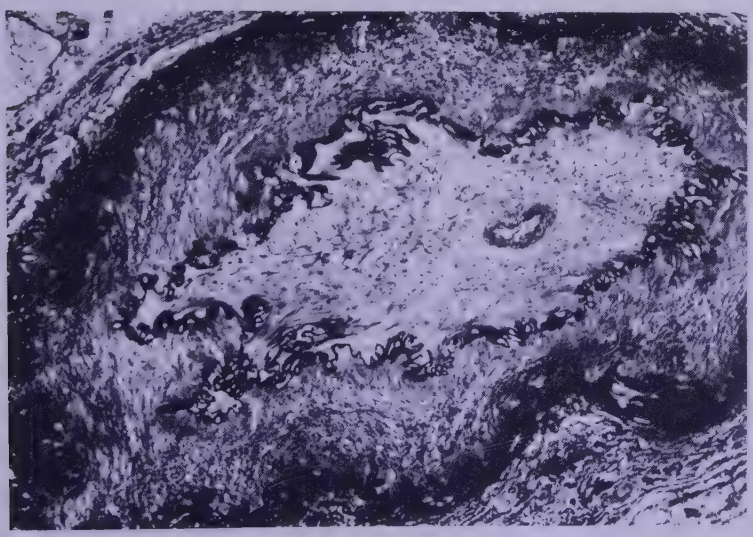

Fig. n° 55 - Prolifération endothéliale massive d'une artériole d'un allotransplant traité par la 6-mercapto-purine (57e jour post-opératoire).

Dans le cas présent, les altérations des capillaires péritubulaires, si manifestes au sein des allotransplants non modifiés, restent bien plus modestes : par contre, les lésions artériolaires prennent ici une place prépondérante qu'il s'agisse de médianécrose fibrinoïde, d'un accroissement de l'endothélium pouvant aboutir à l'oblitération complète du vaisseau ou encore d'une atteinte composite de toutes les tuniques vasculaires.

Selon PORTER , CALNE, ZUKOSKI (703), ces lésions, seraient dues à des anticorps circulants, produits par l'hôte, et précipités au contact des antigènes artériels du transplant. Le mécanisme du rejet serait donc, selon cette interprétation, essentiellement différent de celui de l'allotransplant non modifié, les anticorps circulants prenant ici le relai des anticorps endocellulaires assurant la destruction de la greffe en l'absence d'un traitement adéquat.

CONCLUSIONS.

Quoiqu'il en soit, les drogues immunosuppressives imposent donc des modifications tout à fait particulières au transplant rénal dont elles bouleversent l'évolution fonctionnelle et l'aspect morphologique. Leur haute toxicité, les difficultés inhérentes de leur maniement, la faible marge qui sépare les doses efficaces des doses léthales, la qualité somme toute assez médiocre des résul - tats à long terme, interdisent de penser qu'il s'agit là d'une solution définitive au problème de l'immunosuppression et de l'induction de la tolérance immunitaire.

CHAPITRE III

Troisième Partie.

L'INFLUENCE DE L'ALLOTRANSPLANTATION RENALE SUR L'HYPERTENSION ARTERIELLE EXPERIMENTALE DU CHIEN.

A. POSITION DU PROBLEME.

En dehors de ses répercussions les plus immédiates sur les équilibres hydro-électrolytique et acido-basique , l'allotransplantation rénale chez les patients atteints de mal de BRIGHT amène, le plus souvent, une sédation remarquable de l'hypertension artérielle dont souffrent, à des degrés divers, la plupart de ces sujets arrivés à un stade fort avancé de leur affection. Cette activité hypotensive ou, plus exactement, antihypertensive du rein normal a été observée par la majorité, sinon la totalité, des auteurs qui, tels HAMBURGER et coll. (258), STARZL (786, 796), HUME (437), KOLFF et POUTASSE (480, 482, 483), MERRIL (589), MURRAY (642) DUNEA (263, 264) ... se sont penchés sur ce problème.

L'analyse détaillée des observations de greffes rénales humaines a mis en évidence un certain nombre de paramètres importants de ce phénomène. Chronologiquement, le retour à la normale de la pression artérielle se ferait très rapidement, en quelques heures selon HAMBURGER (258) dans la plupart des cas. Plus rarement, il demanderait des jours, voire des semaines, exceptionnellement plusieurs mois (HUME) pour s'établir. Pression sanguine et fonction du transplant sont étroitement liées. En effet, à partir du moment où la valeur sécrétoire de la greffe s'altère définitivement sous l'influence des processus de rejet chronique tardif, l'hypertension artérielle réapparaît, bientôt aussi sévère qu'aupara-

vant. Bien plus, selon STARZL, MARCHIORO, WADDELL (796), elle serait le corollaire de toute " crise " réversible du transplant. En principe, à la différence de ce qui se passe chez certains malades traités uniquement par dialyses répétitives (KOLFF, TOUSSAINT et VERNIORY), la sédation de l'hypertension artérielle apparaît même lorsque les deux reins propres du patient sont laissés en place. Enfin, l'activité antihypertensive du rein normal, n'est pas particulière aux allotransplants puisqu'on a pu l'observer au décours d'hétérotransplantations rénales (REEMTSMA (725), STARZL - (795) TRAEGER).

Pourtant, malgré la somme réellement impressionnante de données ainsi réunies, il est peu vraisemblable que l'expérience humaine puisse apporter une explication à ce phénomène.Toute une série de facteurs viennent, en effet, compliquer singulièrement l' interprétation des faits :

- le traitement immunosuppressif subi par ces malades et, en particulier, l'apport massif de corticoïdes qu'ils reçoivent parfois, a une influence certaine, comme le souligne STARZL, sur les chiffres tensionnels.

- De plus, l'hypertension artérielle des insuffisants rénaux chroniques ne résulte pas d'un mécanisme étiopathogénique bien connu et toujours le même. Par ailleurs, dans la majeure partie des cas, il est impossible de déterminer si l'hypertension a été la cause de l'atteinte rénale ou, à l'opposé, sa conséquence.

Seule l'expérimentation animale permet donc de sérier les différents aspects de ce problème complexe : à cet égard, d' ailleurs, la transplantation rénale constitue un outil d'analyse de tout premier ordre. Dans leurs grandes lignes, les résultats ex - périmentaux, obtenus notamment chez le RAT et le CHIEN, concordent avec ceux que nous venons d'exposer. L'on sait, en effet, de longue date, que l'adjonction d'un troisième rein réduit, temporairement et,sous quelques réserves, l'hypertension artérielle induite par la sténose de l'uneou des deux artères rénales (DUMONT et LEFEBVRE, (260,261,514), GOMEZ, (335) KOLFF) (480), par péri -

néphrite constrictive selon PAGE et CORCORAN ou par ligature en 8 d'un rein (GOMEZ) (335), par surcharge en sel et en DOCA ou encore par néphrectomie bilatérale (MUIRHEAD (634), GROLLMANN,(361) KOLFF (483). Pourtant, ces expériences - sur lesquelles nous reviendrons plus en détail ultérieurement - n'ont pas réussi à élucider le ou les mécanismes responsables de cette activité antihypertensive du rein normal. Réduction du débit cardiaque (ROSAS), ou diminution globale de la résistance à l'écoulement sanguin par sécrétion d'un principe hypotenseur (MUIRHEAD, (626,631,634), GROLLMANN,(360,361) HICKLER (410), MILLIEZ et MEYER (597,598), neutralisation d'un facteur hypertenseur, ou encore par régulation du métabolisme hydrominéral en général et sodé en particulier, autant d'explications possibles dont aucune n'apparaît entièrement satisfaisante et dont aucune jusqu'ici ne peut être définitivement adoptée ou complètement rejetée.

B. RECHERCHES PERSONNELLES SUR LA REDUCTION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE EXPERIMENTALE DU CHIEN PAR LA TRANSPLANTATION RENALE.

Nous avons donc décidé de reprendre quelques éléments d'une expérimentation relativement ancienne déjà par certains de ses côtés en utilisant,pour ce,deux catégories de chiens hypertendus :

- les uns,par sténose de l'une ou des deux artères rénales;
- les autres,par section des nerfs freinateurs de HERING et de LUDWIG - CYON.

1) Matériel et méthodes de travail.

a) Hypertension par sténose de l'une ou des deux artères rénales.

Il existe, actuellement, d'assez nombreuses méthodes qui per-

mettent d'induire une hypertension artérielle d'origine rénale : sténose de l'une des artères rénales (GOLDBLATT, (331) BRAUN- MENENDEZ)(1o9) avec ou sans néphrectomie controlatérale, sténose des deux artères rénales, enrobement d'un rein par un feuillet plastique de manière à produire une périnéphrite constrictive (PAGE et CORCORAN) ou encore simple ligature en 8 d'un rein, injection dans l'artère rénale de microsphères métalliques ou plastiques. Elles entraînent toutes, quoique à des degrés divers, une ischémie du parenchyme rénal plus ou moins bien tolérée et surtout une baisse de la pression de perfusion des glomérules, fait sur lequel nous aurons l'occasion d'insister par la suite.

a') Technique personnelle.

Pour des raisons de commodité d'une part, et du fait de la fidélité de la méthode et de sa parfaite reproductibilité, d'autre part, nous avons choisi de réaliser nos hypertensions artérielles d'origine rénale en sténosant l'une ou les deux artères rénales. Pour ce, nous avons utilisé une technique dérivée de celle de GOLDBLATT ; la striction étant effectuée par l'intermédiaire d'une bague plastique longue d'approximativement un centimètre et d'un diamètre interne d'environ un millimètre et demi dans laquelle le segment proximal juxta-aortique de l'artère rénale vient se glisser. Comme tant d'autres, nous avons éprouvé des difficultés considérables à réaliser des sténoses identiques entre elles: afin de contrôler, dans la mesure du possible, leurs répercussions hémodynamiques immédiates, nous avons d'abord mesuré le gradient de pression qu'elles induisaient, mais nous avons rapidement abandonné cette manoeuvre traumatisante pour des artères d'un calibre aussi restreint. Aussi, par la suite, avons-nous préféré déterminer, grâce au débitmètre électromagnétique, le flux sanguin du vaisseau avant et après striction partielle nous avons constaté que ce dernier était réduit de 40 à 60 % de sa valeur initiale. (Fig. n° 56).

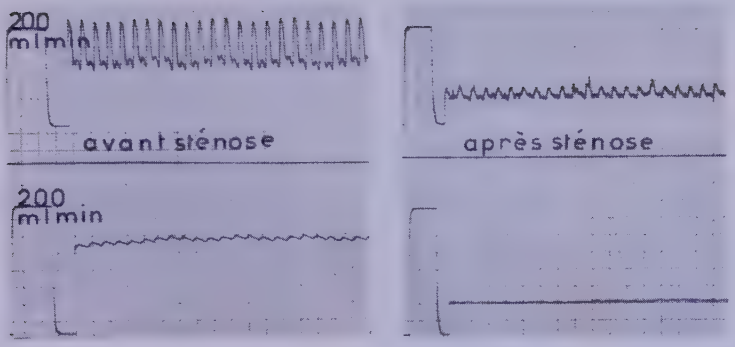

Fig. n° 56 - Mesure du débit sanguin avant et après sténose de l'artère rénale.

b') Evolution.

Ces animaux, dont la tension artérielle a été mesurée régulièrement par voie sanglante, généralement sans anesthésie, grâce à un transducteur électronique (MYNGOGRAFF ELEMA -SCHONANDER), ont fait l'objet, ultérieurement, de dosages sanguins (urée, électrolytes) et urinaires (urée, densité, protéinurie, électrolytes) répétés de manière à éliminer ceux qui présentaient une insuffisance rénale manifeste. Seuls ont donc été retenus pour cette étude les cas d'hypertension artérielle réno-vasculaire " pure ".

Les répercussions tensionnelles de ce genre d'expériences sont trop connues pour que nous entreprenions de les décrire en détail. Nous aimerions pourtant en souligner quelques aspects particuliers. Lorsqu'on réalise une sténose artérielle rénale bilatérale, l'hypertension se déclenche rapidement et atteint sa va-

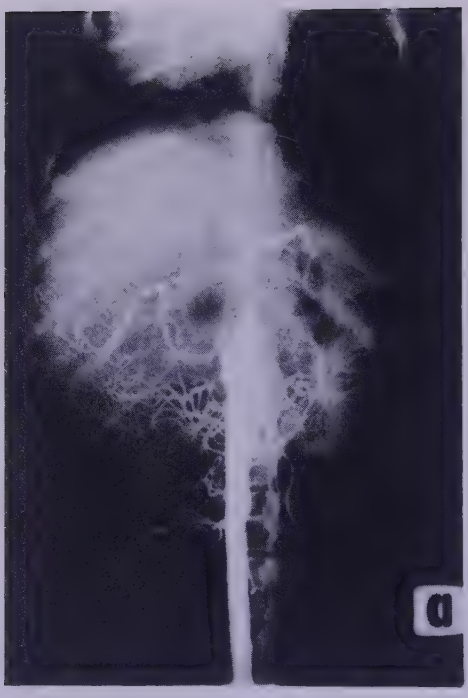

Fig. n° 57 - Artériographie rénale chez un chien ayant subi 3 ans auparavant une sténose de l'artère rénale gauche; on constate l'absence d'injection du rein gauche.

Fig. n° 58 - Même au temps néphrographique, le rein gauche n'est pas visible.

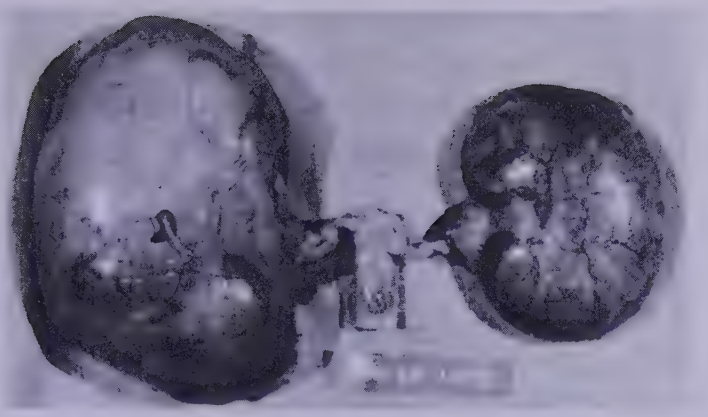

Fig. n° 59 - Pièce correspondant à l'artériographie des fig. 57 et 58 . On constate l'atrophie très importante du rein gauche contrastant avec une hypertrophie compensatrice du rein controlatéral.

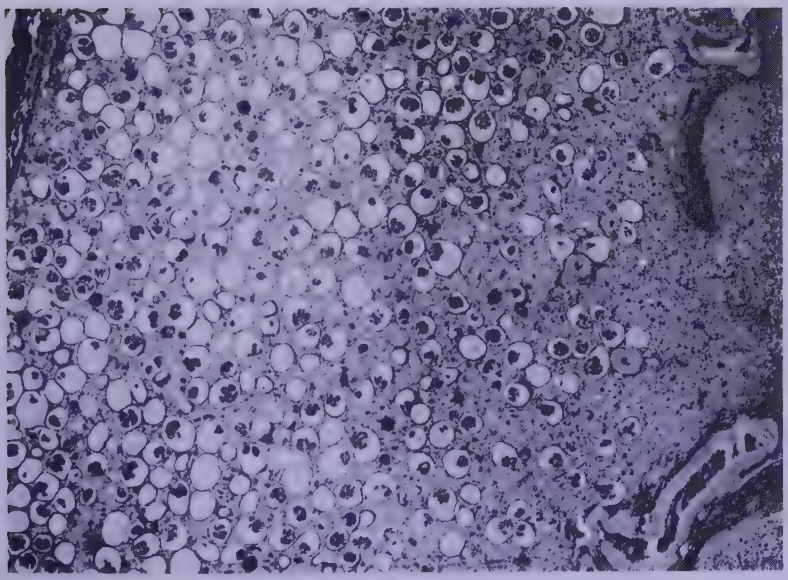

Fig. n° 60 - Aspect histologique du rein gauche de la fig.59 mettant en évidence l'altération marquée des éléments fonctionnels.

leur définitive en moins de quatre semaines le plus souvent. Exceptionnellement et, sans raison apparente, puisqu'en principe notre technique opératoire n'a pas varié d'un animal à l'autre, l'on assiste au développement d'une hypertension maligne très mal tolérée par le chien qui en meurt en l'espace de quelques semaines au plus. Généralement cependant, l'hypertension obtenue de la sorte reste modérée et compatible avec de longues périodes de survie; certains de ces animaux, en effet, ont été sacrifiés après 25 mois d'évolution.

Lorsque, à l'encontre, la striction n'a porté que d'un côté, le rein controlatéral demeurant en place, l'augmentation de la pression sanguine s'installe bien plus lentement. Ainsi, dans quelques cas, il a fallu attendre plusieurs mois avant de noter une hypertension franche. Au début, d'ailleurs, cette dernière est assez modeste et fort labile,mais au bout d'un certain temps - un an environ - aucun caractère ne permet plus de la distinguer de celle qu'induit une sténose artérielle bilatérale (Fig. n° 57,58, 59,60 et 61).

b) Hypertension par section des nerfs freinateurs.

Depuis les travaux de HEYMANS et BOUCKAERT (100), l'on sait que la section des nerfs freinateurs de LUDWIG-CYON et de HERING, à la condition d'être bilatérale et complète, entraîne, chez le Lapin et chez le Chien notamment, à la différence de ce qui se passe chez l'Homme d'ailleurs, une hypertension artérielle définitive. Celle-ci résulte de la suppression des influx inhibiteurs provenant des glomi-intercarotidiens et des récepteurs cardioaortiques et conduits par ces nerfs jusqu'au centre presseur bulbaire.

a') Technique et défreination.

Chez le chien, ces nerfs freinateurs sont incomplètement individualisés; c'est ainsi que le nerf de LUDWIG-CYON, chemine généralement dans la portion toute interne du vague, séparé des au-

tres fibres nerveuses par un petit sillon au niveau duquel court souvent, mais non toujours, une fine artériole. Quant au nerf de HERING, autonome chez le lapin, il se résume, dans l'espèce canine, à un plexus qui s'échappe de la région intercarotidienne.

Nous avons donc procédé de la manière suivante : une incision verticale longue de quelques centimètres, suivant le bord antérieur du sterno-cleïdo-mastoïdien, à la hauteur de l'angle de la mâchoire, permet de découvrir facilement la bifurcation carotidienne et le nerf vague : grâce à la pointe d'un scalpel, on sépare, du restant des fibres, sa portion interne que l'on résèque sur environ 1 cm. D'une manière générale, nous avons préféré à l'exérèse pure et simple de l'extrémité distale de la carotide primitive et de l'origine de ses deux branches terminales, le dépouillement soigneux de ce paquet vasculaire de toute trace d'adventice suivi par un badigeonnage à l'acide phénique à 5 % puis à l'alcool dénaturé à 95 %, selon les modalités décrites par MARKOWITZ. Le plus souvent, nous avons attendu quelques jours avant de répéter des manoeuvres identiques du côté opposé. L'hypertension qui se déclenche très brutalement est ainsi mieux tolérée et le nombre de complications pulmonaires post-opératoires, dues, en partie au moins, à la section involontaire de fibres vagales efférentes ou afférentes pulmonaires, sérieusement réduit.

b') Evolution de l'hypertension neurogène.

L'augmentation de la pression sanguine est, en effet, immédiate et augmente, en pallier, après chacun des deux temps de la neurotomie sino-carotidienne et cardioaortique. La neurotomie bilatérale achevée, l'on assiste fréquemment à une poussée hypertensive extrêmement sévère qui régresse en quelques minutes, mais qui peut être fatale à l'animal. Quoiqu'il en soit, l'hypertension artérielle obtenue par cette technique est définitive chez le Chien et reste, dans la majeure partie des cas, bien tolérée pendant fort longtemps. Ses caractères, pourtant, sont différents de ceux de l'hypertension réno-vasculaire ; elle est toujours assez labile,

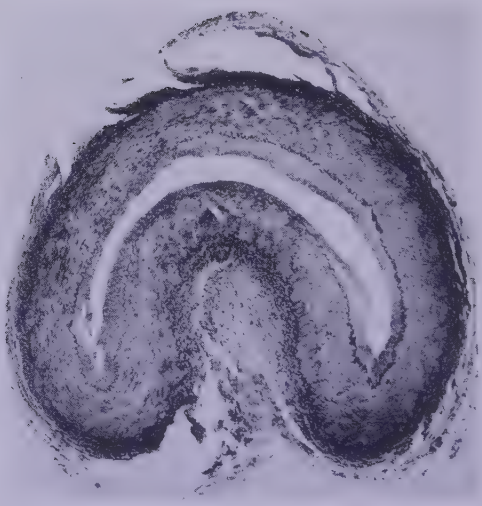

Fig. n° 61 - Plaques artérioscléreuses développées sur l'artère splénique d'un Chien présentant une hypertension réno-vasculaire évoluant depuis trois ans.

susceptible de brusques flambées ou de régression tout aussi soudaines. Elle s'amenuise pendant le sommeil physiologique de l'animal, mais ne disparaît point totalement - contrairement à ce que d'aucuns ont pu écrire. Elle est éminemment sensible aux différentes drogues anesthésiques - en particulier au thiopental -qui, généralement, l'amenuisent mais qui, exceptionnellement, peuvent l'exacerber. Pour cette raison, la tension artérielle de ces animaux, soumis aux mêmes contrôles sanguins ou urinaires que ceux de la précédente série, a été systématiquement mesurée à l'état d'éveil et enregistrée pendant un minimum d'un quart d'heure pour éviter, dans la mesure du possible, toute cause d'erreur.

c) Transplantations rénales.

Pour des raisons de commodité d'une part, et, d'autre part, pour assurer à nos animaux, le maximum de chances de survie, les greffes rénales ont été implantées dans la région cervicale selon une technique précédemment décrite. Le temps d'ischémie subi par le transplant - facteur de toute première importance - comme le soulignent CROSNIER, DUCROT et JUNGERS (206), a été relativement restreint puisqu'en moyenne il n'a pas dépassé dix minutes, avec un minimum de cinq et un maximum de vingt-huit minutes. Ces reins transplantés ont été laissés en place jusqu'à l'arrêt fonctionnel brutal dû au rejet de l'organe survenu en moyenne au bout de 6,5 jours avec un minimum de quatre jours et un maximum de douze jours. Les pièces, sitôt prélevées, ont toutes fait l'objet de contrôles histologiques après avoir été pesées. Ajoutons encore qu'il s'agissait uniquement d'allotransplants primaires, que les donneurs n'avaient nullement été selectionnés et qu'aucun de ces chiens, qui tous conservèrent leurs propres reins, ne reçut, pour des motifs faciles à comprendre, la moindre médication immunosuppressive.

2) Résultats.

a) Série témoin.

De telles transplantations ont été effectuées sur une première série de dix animaux normotendus, vierges de toute intervention antérieure. Chez ces chiens, l'adjonction d'un rein surnuméraire, n'entraîne en général, dans l'immédiat, aucune modification tensionnelle. Par contre, 24 à 48 heures après l'intervention, parfois un peu plus tardivement, l'on assiste, fréquemment, plus exactement 7 fois sur 10, à une légère poussée hypertensive très passagère. Celle-ci s'amenuise, en effet, très rapidement, avant même l'ablation du transplant et disparaît totalement avec elle. Par la suite, l'animal redevient normotendu et le reste définitivement; deux fois pourtant, cette poussée tensionnelle a fait défaut et, dans le dernier cas enfin, la transplantation s'est accompagnée, sans motif évident, d'une hypotension nette mais transitoire. (Fig. n° 62, 63) (Tableau XVI)

b) Sténose unilatérale de l'artère rénale.

Cette deuxième série expérimentale comprend 8 chiens qui tous présentaient une hypertension artérielle franche et qui se scindent en deux groupes :

- les premiers, au nombre de 4, étaient arrivés au stade chronique de leur hypertension qui évoluait en moyenne chez eux, depuis 24 mois avec un minimum de 17 mois et un maximum de trois ans. Chez tous ces animaux, la sténose artérielle avait entraîné une atrophie considérable du rein intéressé et une hypertrophie manifeste du rein controlatéral. La plupart d'entre-eux, par ailleurs, présentaient des lésions artérioscléreuses, plus ou moins importantes, disséminées sur tout l'arbre artériel, mais atteignant avec prédilection les vaisseaux de moyen calibre : tronc coeliaque et ses principales branches de division, mésentérique supérieure, artères des membres.

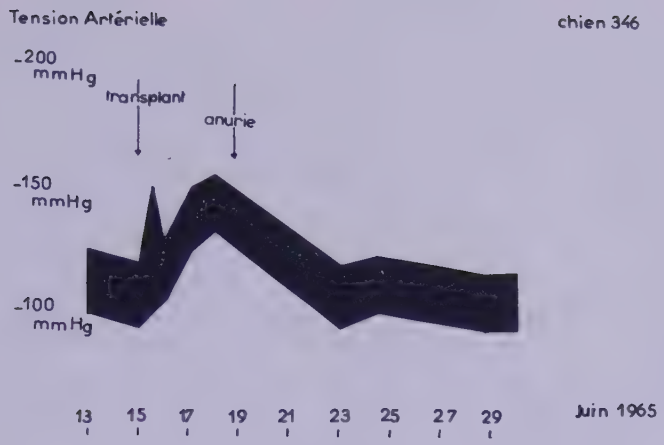

Fig. n° 62 - Action de la transplantation d'un rein au cou chez un chien normotendu au départ.

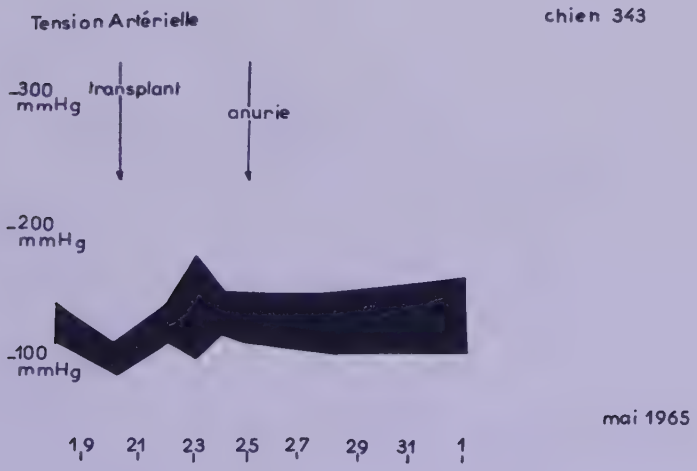

Fig. n° 63 - Autre exemple de poussée hypertensive déclenchée par la greffe chez un animal normotendu.

Série témoin

Chiens	T.A. initiale	Urée sang	Ischémie greffe	Durée greffe	Poids greffe	Action sur T.A.
1	14/9	0,36 g	7'	5 j	140 g	↗
2	13/9	0,24 g	7'30	8 j	125 g	↗
3	13/10	0,22 g	12'	6 j	149 g	↗
4	13/11	0,25 g	28'	4 j	115 g	o
5	13/10	0,24 g	14'	8 j	90 g	↗
6	12/9	0,31 g	9'	5 j	85 g	↘
7	12/10	0,31 g	7'30	5 j	65 g	↗
8	12/9	0,22 g	15'	5 j	115 g	↗
9	140/10	0,30 g	6'30	12 j	-	o
10	135/75	0,25	11'	6 j	125 g	↗

TABLEAU n° XVI

S t é n o s e rénale unilatérale

Chiens	H.T.A.	durée H.T.A.	urée sang	ischémie greffe	durée greffe	poids greffe	action sur T.A.
1	24/14	21 m.	0,34g	5'	8 j	180 g	↘
2	19/12	17 m.	0,31g	5'	5 j	115 g	↘
3	25/13	36 m.	0,24g	5'	5 j	128 g	↘
4	19/13	24 m.	0,32g	9'	5 j	102 g	↘
5	22/17	2 m.	0,40g	11'	6 j	90 g	↘
6	18/12	1 m.	0,28g	7,30	6 j	120 g	↘
7	20/12	2 m.	0,35g	10'	4 j	73 g	↘
8	23/17	3 m.	0,25g	8'	7 j	225 g.	↘

TABLEAU n° XVII

- Chez les autres, à l'opposé, au nombre de 4, l'hypertension artérielle était très récente et ne dépassait pas une évolution de 8 semaines environ.

Or, quelle que soit l'ancienneté de l'hypertension , l'allotransplantation rénale a provoqué dans les huit cas, une chute importante mais passagère de la tension artérielle sans que, toutefois, celle-ci ne revienne toujours à la normale. Cette réduction de l'hypertension artérielle commence à se manifester très rapidement en règle générale; parfois dès la fin de l'intervention, c'est-à-dire un quart d'heure au plus après le branchement du rein surnuméraire, le plus souvent au bout de 12 à 24 heures, rarement plus tardivement. C'est ainsi que dans 7 cas, cette chute tensionnelle était nettement amorcée dès le premier jour post-opératoire et une seule fois, il lui fallut 48 heures et encore, dans ce cas, s'agissait-il de l'hypertension dont l'évolution avait été la plus longue. (36 mois). La sédation de l'hyperpression sanguine est en rapport direct avec la valeur fonctionnelle du transplant : maximale, en effet , au bout de trois ou quatre jours, elle persiste, tant que la capacité sécrétoire du greffon reste correcte pour s'amenuiser tandis que cette dernière s'altère définitivement. En fin de compte, l'on retrouve les chiffres tensionnels de départ quelques jours après l'ablation du transplant. Dans deux cas cependant, la tension devait demeurer basse, voisine de la normale,malgré l'exérèse de la greffe rénale, pendant trois à six jours, l'animal décédant à ce moment sans cause apparente à l'autopsie. (Fig. n° 64) (Tableau n° XVII).

b) Sténose artérielle rénale bilatérale.

Dans cette série comprenant cinq animaux, trois chiens présentaient une hypertension artérielle chronique évoluant en moyenne depuis deux ans (avec un maximum de 25 mois et un minimum de 23 mois), deux, au contraire, une hypertension récente de six semaines environ. Les modifications tensionnelles induites par la

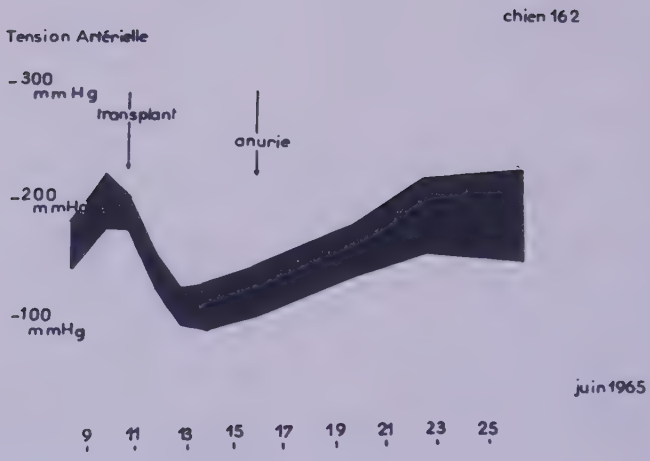

Fig. n° 64 - Sédation de l'hypertension artérielle secondaire à une sténose rénale unilatérale évoluant depuis 17 mois due à la transplantation d'un rein au cou.

transplantation rénale dans ce groupe d'animaux, sont strictement superposables, quantitativement et qualitativement, à celles notées dans la précédente série. Un seul de ces chiens devait décéder lors de l'ablation du greffon, par suite d'hémorragie incoercible due à la nécrose carotidienne, tous les autres retrouvant rapidement, par la suite, leur hypertension de départ. (Fig. n° 65, 66) Tableau n° XVIII).

d) Défreination.

Dix animaux hypertendus par défreination totale (quatre hypertensions récentes et six hypertensions anciennes avec une évolution moyenne de douze mois) subirent, de la même manière, l'ad - jonction d'un allotransplant rénal cervical. Dans ces conditions, l'on observe généralement des modifications tensionnelles identi-

Sténose rénale bilatérale

Chiens	H.T.A.	Durée H.T.A.	Urée sang	Ischémie greffe	Durée greffe	Poids greffe	Action sur T.A.
1	22/13	23 m.	0,42g	5'30	4 j	135g	↘
2	25/16	25 m.	0,29g	6'	7 j	105g	↘
3	18/14	24m.	0,39g	23'	7 j	104g	↘
4	25/15	1,5m.	0,42g	8'	11 j	135g	↘
5	23/15	1,5m.	0,35g	9'	8 j	140g	↘

TABLEAU n° XVIII

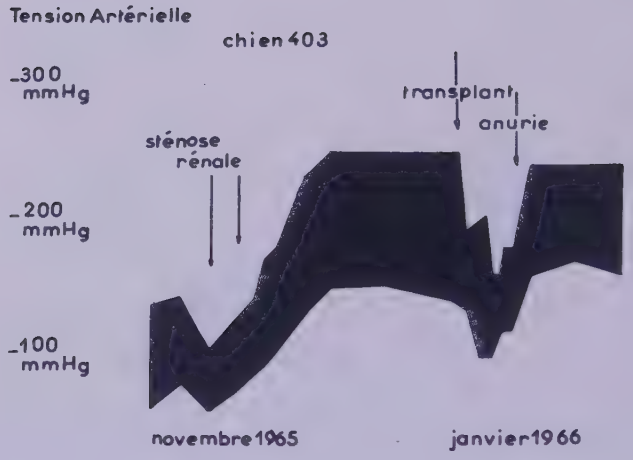

Fig. n° 65 - Transplantation rénale et tension artérielle d'un animal hypertendu par sténose bilatérale récente.

Fig. n° 66 - Régression de l'hypertension sous l'influence d'un allotransplant rénal cervical chez un chien ayant subi une sténose des deux artères rénales 25 mois auparavant.

ques à celles que l'on avait notées chez les animaux témoins normotendus : en d'autres termes, six fois sur dix, le rein surnuméraire a induit une poussée hypertensive modérée survenant le premier, deuxième ou troisième jour post-opératoire transitoire, mais se surajoutant ici, bien entendu, à une tension de base pathologique. Cette aggravation de l'hypertension s'amenuise avant l'ablation même du transplant et disparaît totalement avec celle-ci. Toutefois, chez un chien, la greffe n'a entraîné aucune modification tensionnelle alors que trois fois, sans raison apparente, elle s'est accompagnée d'une hypotension passagère, minime dans ce cas, plus nette dans les deux derniers cas. (Fig. n° 67, 68) Tableau n° XIX).

Fig. n° 67- Influence de la transplantation sur la tension artérielle d'un défreiné de fraîche date. (un mois).

3) Remarques.

Somme toute, il ressort de ces quelques séries expérimentales que la greffe d'un rein surnuméraire au cou d'un animal hypertendu par sténose de l'une ou des deux artères rénales et non soumis à un traitement immunosuppressif, réduit passagèrement son hypertension. A l'encontre, la transplantation effectuée dans des conditions similaires chez l'animal sain ou chez le chien défreiné, provoque le plus souvent une élévation tensionnelle passagère. Dans l'ensemble, à des différences de détail près, ces résultats concordent avec ceux dont il est fait état dans la littérature médicale, mais avant que de les confronter - et le cas échéant de les compléter - avec ces derniers, il nous faut déterminer si ces modifications pressives sont spécifiques ou non de la transplantation rénale.

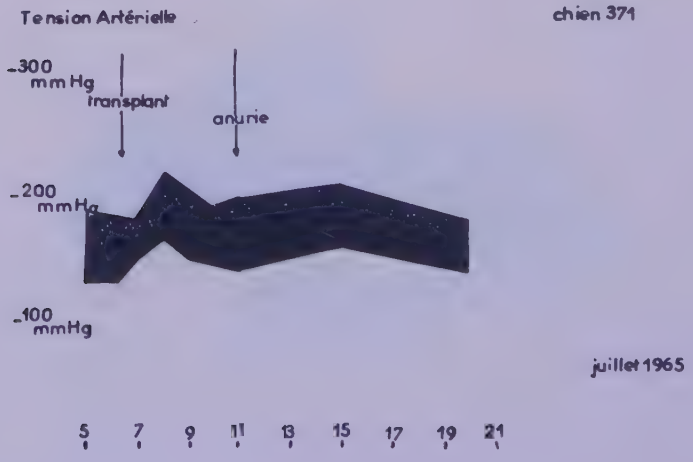

Fig. n° 68 - Légère poussée hypertensive due à la transplantation chez un animal défreiné depuis huit mois.

D E F R E I N E S

Chiens	H.T.A.	Durée H.T.A.	Urée sang	Ischémie greffe	Durée greffe	Poids greffe	Action sur TA
1	18/12	8 m.	0,28g	10'	6 j	110g	↗
2	19/13	14 m.	0,20g	6'	7 j	110g	↗
3	20/12	14 m.	0,24g	9'	8 j	139g	↘
4	19/12	7 m.	0,26g	9'	9 j	142g	↗
5	20/12	20m.	0,30g	7'	5 j	160g	↘
6	18/15	11m.	0,24g	11'	10 j	260g	↗
7	20/12	3 m.	0,35g	11'	5 j	75g	↘
8	19/11	1 m.	0,25g	11'	6 j	115g	↗
9	20/10	1 m.	0,31g	8'30	5 j	65g	0
10	17/12	3 m.	0,32g	11'	8 j	145g	↗

TABLEAU n° XIX

a) Spécificité d'action de la transplantation rénale.

L'on peut penser, en effet, a priori, que l'adjonction brutale dans le schéma circulatoire général d'un lit vasculaire présentant une faible résistance à l'écoulement - en l'occurence le transplant- pourrait entraîner, à elle seule, une diminution sensible de la pression artérielle. Toute une série d'arguments plaident contre cette éventualité. Ainsi, la création d'une fistule artério-veineuse fémorale ou carotido-jugulaire (GOMEZ, HOOBLER et BLAQUIER ,(335) ne réduit pas la tension d'un rat hypertendu : de plus, toutes les tentatives thérapeutiques effectuées en ce sens chez l'Homme (LIAN

et WELTI) se sont toujours soldées par des échecs. Par ailleurs, ce que nous avons dit, dans un précédent chapitre, du flux sanguin des reins allotransplantés et de son évolution, rend une pareille hypothèse inacceptable :enfin,si ce mécanisme entrait réellement en ligne de compte, l'on ne comprend pas pourquoi il se montrerait efficace en présence d'une hypertension réno-vasculaire,et inefficient, à l'encontre, face à une hypertension neurogène.

Ces différents facteurs, pourtant, n'excluent pas une action aspécifique de la transplantation, commune au rein et à d'autres organes. Dans cet ordre d'idée, GOMEZ et KOLFF ont montré que la greffe d'un train postérieur à un rat hypertendu ne modifiait pas sensiblement les chiffres tensionnels de cet animal. Reste enfin le problème du lieu d'implantation du greffon rénal: à la suite d'autres auteurs, nous avons pu constater que ce dernier importait peu. Une homogreffe rénale fut, en effet, implantée dans la fosse iliaque de quatre chiens hypertendus (deux par sténose artérielle rénale - et deux par défreination -), non inclus dans les groupes précédents : dans ces conditions, les variations tensionnelles induites par ces transplants ont été rigoureusement superposables à celles des reins au cou.

b) Greffe de rein et sujets normo-ou hypertendus.

Comme nous l'avons déjà souligné, la transplantation rénale,lorsque l'hémodynamique du greffon est satisfaisante,n'altère point la tension du chien normotendu,du moins dans l'immédiat.Ces résultats confirment ceux de FASCIOLO et BLAQUIER(284,285),de DUMONT et LEFEBVRE,(260,514) de DEMPSTER (232). Il en est apparemment de même chez l'Homme (HAMBURGER et coll.)(206,380,258).Chez le Rat, par contre, l'introduction d'un rein surnuméraire est généralement à l'origine d'une hypotension discrète, mais réelle. (ROSAS,(733) CROSNIER)(206). Ces propositions ne changent guère lorsqu'on s'adresse non plus à des sujets entièrement normaux , mais à des animaux - chiens ou rats, qui ont subi, dans les instants précédant la transplantation - l'ablation de leurs

propres reins. (CROSNIER, GOMEZ, DUMONT). Dans ces conditions pourtant, la moindre altération, volontaire ou involontaire, du flux sanguin de la greffe entraîne une nette augmentation de la tension artérielle (DUMONT)(260). Ce fait est, peut-être, à rapprocher de ce que l'on peut observer lorsque la transplantation est effectuée chez un chien hypotendu par saignée (DUMONT). Dans ce cas, en effet, le rein surnuméraire a une nette activité pressive et tend à normaliser les chiffres tensionnels.

La plupart des résultats auxquels nous venons de faire allusion ont été obtenus au cours d'expériences aiguës. Il n'existe actuellement - du moins en ce qui concerne le Chien - que très peu de données concernant les répercussions tensionnelles du rejet de la greffe rénale. FASCIOLO, sur une série de 25 chiens normotendus au départ, ne relève que dans deux cas une augmentation de la tension artérielle survenant au cours de l'évolution non modifiée du transplant rénal. Pour DEMPSTER, à l'encontre, ce phénomène est infiniment plus fréquent - sinon absolument constant- puisqu'il fait partie du " syndrome toxique " isolé par cet auteur. Nous même, l'avons rencontré sept fois sur dix, pourcentage trop important, à notre avis, pour qu'il ne s'agisse que d'une coïncidence fortuite. Il nous paraît pourtant difficile de l'in - clure dans le cadre du syndrome toxique. Dans notre série du moins, la poussée hypertensive se déclenche, en effet, précocément et régresse alors que la fonction du transplant s'altère. Comme on ne l'observe point chez l'Homme soumis à un traitement immunosuppressif adéquat (HAMBURGER), l'on peut penser que, dans une certaine mesure, elle est liée à la destruction ou à l'atteinte chronologiquement déterminée de structures particulières de l'organe greffé, fait sur lequel nous aurons l'occasion de revenir ultérieurement.

c) Greffe de rein et hypertension d'origine réno-vasculaire.

La sédation de l'hypertension réno-vasculaire induite par la greffe rénale est connue de longue date,et,en ce sens, nos ré-

sultats ne font que confirmer ceux de DUMONT et LEFEBVRE, de KOLFF chez le Chien, de GOMEZ et HOOBLER chez le Rat. Ils en diffèrent pourtant par quelques points de détail. C'est ainsi que, dans notre série, l'amorce de la chute tensionnelle due à la transplantation a été généralement moins rapide que celle notée par les auteurs que nous venons de citer. Par ailleurs, dans nos cas, la greffe s'est montrée constamment efficace, même lorsque l'hypertension était d'évolution très ancienne, ce que nous attribuons au fait que nous avons laissé les transplants suffisamment longtemps en place, à la différence de la plupart des expériences que nous avons mentionnées et qui ne se prolongeaient que pendant quelques heures. Ces constatations, en plein accord avec celles que l'on a pu faire chez l'Homme, posent donc le problème de l'hypertension artérielle chronique sous un jour nouveau: l'on sait, en effet depuis assez longtemps déjà, que les mécanismes qui déclenchent l'apparition de l'hypertension réno-vasculaire sont différents de ceux qui en assurent la permanence (HAYNES et DEXTER, PICKERING) et que, si l'on peut agir sur les premiers - par levée de la sténose ou néphrectomie par exemple - les seconds, à l'opposé échappent plus ou moins totalement au contrôle de l'expérimentateur. Somme toute, à une première période, plus ou moins longue selon l'espèce animale considérée, où l'hypertension est éminemment réversible, succède une deuxième période d'hypertension chronique où l'augmentation de la pression sanguine semble définitivement instaurée. A la lumière des données apportées en ce domaine par la transplantation rénale, cette proposition doit être, apparemment, reconsidérée.

D'une manière générale, la valeur fonctionnelle de la greffe et son activité antihypertensive apparaissent étroitement liées. Lorsque la première s'altère, la seconde s'amenuise ou disparaît. Certaines conditions particulières peuvent cependant augmenter ou diminuer l'intensité de cette dernière. C'est ainsi que, selon CROSNIER, DUCROT et JUNGERS, les reins en hypertrophie compensatrice, seraient plus efficients que les autres à cet égard. D'autre

part, DUMONT, en expérimentation aiguë , a pu montrer que le rein sain d'un chien hypertendu par sténose de l'artère du rein controlatéral n'avait point perdu son pouvoir hypotenseur. Selon KATZ (460) et KOLFF, le rapport entre la masse de parenchyme rénal normal - en l'occurence celle du transplant, - et le poids du tissu rénal ischémié, aurait une influence décisive : pourtant, si cette hypothèse s'avérait exacte, l'on comprendrait mal comment la greffe pourrait induire une chute tensionnelle aussi importante chez les animaux ayant subi une sténose des deux artères rénales que chez ceux qui n'ont qu'une striction unilatérale.

Toutes ces expériences concernaient exclusivement des chiens ou des rats qui avaient conservé leurs propres reins in situ. Or, comme le montrent les travaux de HOOBLER, l'exérèse de ces derniers a une influence certaine sur l'évolution des chiffres tensionnels. Cet auteur, en effet, enlevant le rein sténosé d'un rat immédiatement avant la transplantation, constate que, dans ces conditions, la greffe ne réduit plus l'hypertension présentée par l'animal. Si ces résultats devaient se confirmer, l'on pourrait en déduire que la fonction antihypertensive du parenchyme rénal normal est directement déclenchée par le rein ischémié, ce qui est en nette contradiction avec le schéma de KOLFF.

d) Greffe de rein et hypertension d'origine diverse.

Comme nous y avons déjà fait allusion, la transplantation rénale s'est également montrée efficace en présence d'hypertensions artérielles résultant d'un mécanisme étiopathogénique différent de la sténose de l'une ou des deux artères rénales. Le fait qu'elle puisse passagèrement réduire l'hypertension due à la ligature en 8 d'un rein (GOMEZ, HOOBLER et BLAQUIER, KOLFF) ou à une périnéphrite constrictive selon PAGE et CORCORAN (KOLFF) n'a, a priori rien d'étonnant puisque, dans tous les cas, l'augmentation de la pression sanguine procède du même facteur réno-vasculaire.

Dans un domaine somme toute très voisin, la greffe rénale fait

totalement disparaître l'hypertension rénoprive qui apparaît uniquement chez l'animal - elle ne semble pas exister chez l'Homme (HAMBURGER), ayant subi une néphrectomie bilatérale et que l'on maintient en survie par des hémodialyses répétées - (MUIRHEAD et GROLLMANN, KOLFF). Certes, l'individualité de ce type d'hypertension artérielle est sujette à caution, nous aurons l'occasion d'y revenir par la suite, car elle ne se développe point en l'absence d'un bilan sodé positif, mais le fait n'en reste pas moins intéressant à noter.

A côté de ces hypertensions d'origine purement " rénale ", la transplantation rénale s'est montrée active sur l'hypertension secondaire à la surcharge en sel et en DOCA. Par contre, il ne semble pas qu'elle ait jamais été tentée en présence d'une augmentation tensionnelle obtenue par seule surcharge sodée telle que l'a réalisée SAPIRSTEIN.

A notre connaissance, il existe pourtant deux catégories d'hypertension artérielle qui ne sont guère modifiées par la transplantation d'un rein surnuméraire :

- l'hypertension aiguë, d'une part, créée par la perfusion d'angiotensine ou de rénine de porc (GOMEZ et HOOBLER),

- et, d'autre part, comme nous l'avons montré, l'hypertension neurogène obtenue par section des nerfs freinateurs.

Ces deux notables exceptions permettent de supposer que, dans une certaine mesure au moins, la propriété antihypertensive du parenchyme rénal normal est spécifique et ne s'exerce pas indifféremment, sur tous les mécanismes étiopathogéniques qui peuvent déclencher une hypertension artérielle.

C. RECHERCHES PERSONNELLES CONCERNANT LE MECANISME POSSIBLE PAR LEQUEL S'EXERCE LA PROPRIETE ANTIHYPERTENSIVE DU PARENCHYME RENAL NORMAL.

A priori, en effet, cette propriété antihypertensive du parenchyme rénal normal peut s'exercer à deux niveaux différents:

- d'une part, en réduisant le débit cardiaque global,
- et, d'autre part, en minimisant la résistance périphérique à l'écoulement sanguin.

Selon les travaux de ROSAS, GOMEZ, MONTAGUE, GROSS et HOOBLER (733), l'action de la greffe rénale-tout au moins chez le rat présentant une hypertension réno-vasculaire-s'expliquerait essentiellement par le biais du premier mécanisme. Si ces résultats restent isolés pour l'instant et demandent encore confirmation, ils sont pourtant en plein accord avec les vues de LEDINGHAM (508) qui impute à l'origine de l'hypertension néphrogène une augmentation du débit cardiaque. La majeure partie des auteurs penchent cependant en faveur de la deuxième solution, c'est-à-dire la réduction de la résistance périphérique à l'écoulement. De nombreux arguments, tant cliniques qu'expérimentaux, permettent de penser que cette dernière est très généralement augmentée au cours d'hypertensions artérielles de toute nature. Grâce à la microscopie électronique HATT, BERJAL et BONVALLET ont pu en montrer récemment le substratum morphologique sous la forme d'une dégénérescence sclérohyaline des artères musculaires et surtout d'un oedème clarifiant de la média artériolaire spécifiquement lié à l'accroissement de la pression sanguine. Sans tenir compte de l'augmentation de la réactivité artériolaire propre à l'hypertension (TAQUINI), la transplantation rénale pourrait réduire cette résistance exagérée à l'écoulement sanguin de trois façons différentes :

- en neutralisant , détruisant ou éliminant une substance vasoconstrictrice,

- en sécrétant un principe hypotenseur,

- et, enfin, en corrigeant les désordres hydroélectri - ques que l'on sait être le corollaire de certaines catégories d'hypertensions, en l'absence même d'insuffisance rénale manifeste.

1) Greffe de rein et " substance" vasoconstrictrice.

Les expériences de Von EULER et BRAUN-MENENDEZ prouvent, sans conteste possible que la propriété antihypertensive du rein normal s'effectue exclusivement par voie humorale. Ces auteurs, en effet, réalisant une parabiose entre deux rats - l'un normotendu et l'autre présentant une hypertension réno-vasculaire- constatèrent que ce procédé réduisait les chiffres tensionnels de l'animal pathologique. Au contraire, lorsque les deux parabionts étaient tous deux, soit normo-soit hypertendus, aucune réaction de ce genre n'était notée. La neutralisation par le parenchyme rénal nor - mal d'une substance vasoconstrictrice dont la nature reste à déterminer, mais qui ne peut être éliminée par le rein lésé, est donc l'une des premières explications qui viennent à l'esprit.

Plusieurs arguments d'inégale valeur plaident en ce sens. C'est ainsi que l'activité pressive notée dans les urines de rats hypertendus par sténose artérielle rénale est moindre que celle des urines de rats normaux (HANDLER). Par ailleurs, une substance vasoconstrictrice, plus ou moins analogue à l'adrénaline ou à la noradrénaline, a été mise en évidence dans le sérum de rats binéphrectomisés (ROWDELL, Mc VANGH et BOHR). Ces résultats pourtant sont controversés par certains (MEYER,LAGRUE,MILLIEZ)(599).Dans un ordre d'idée assez voisin, MERRILL, GIORDANO (593) ont montré, dans un cas de greffe rénale humaine, que la transplantation diminuait l'intensité de la réponse pressive due à l'injec -

tion de norépinéphrine. Cette observation cependant est restée isolée. A ce titre, l'une des substances les plus actives que l'on connaisse est représentée par l'angiotensine : elle a, toutefois, été peu étudiée dans le contexte des greffes rénales. C'est la raison qui nous a incité à nous attacher à elle, mais avant que d'entrer dans le vif de notre sujet, il nous paraît bon de rappeler en quelques mots, la signification du couple rénine - angiotensine.

a) Système rénine - angiotensine.

La rénine, isolée en 1898 par TIGERSTEDT et BERGMANN (817) , prend vraisemblablement naissance à la hauteur de l'appareil juxta-glomérulaire rénal (GOOR MAGH TIGH)(344). De nature protéique, elle n'a pas un effet presseur direct mais agit sur une gamma globuline plasmatique, en libère un décapeptide-l'angiotensine I - lui-même transformé presque instantanément en un octapeptide -l'angiotensine II -, seul agent hypertenseur. L'angiotensine II, en dehors de ses propriétés pressives extrêmement puissantes, interfère avec la réabsorption d'eau et de sel au niveau du tube rénal:injectée chez un sujet normotendu,elle provoque une réduction de la diurèse et de l'excrétion sodée alors que chez l'hypertendu, elle a une action diamétralement opposée (PEART et BROWN)(685). Par ailleurs, l'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone (LARAGH) et cet effet se manifeste même à des doses insuffisantes pour déclencher une augmentation de la pression artérielle.

La production de rénine par le rein est exagérée par de nombreux stimuli et, en particulier,par la chute de la pression de perfusion de l'artériole afférente du glomérule telle que le réalise une sténose de l'artère rénale. Au début donc de la plupart,mais non de toutes,les hypertensions réno-vasculaires,le taux de rénine plasmatique est augmenté dans des proportions significatives.Il est vraisemblable-mais non absolument certain-que la surcharge rénine-angiotensine,entraînant ipso facto une hypersécrétion d'aldostérone et une rétention sodée, soit le mécanisme ini -

tiateur de l'augmentation de la pression sanguine. Ce n'est sans doute point là le facteur qui assure, à long terme, la permanence de l'hypertension. Signalons enfin, que l'hyperproduction de rénine est particulière à l'hypertension réno-vasculaire puisqu'elle ne se voit pas dans les hypertensions cortico-surrénaliennes où le taux de rénine plasmatique est nettement abaissé en règle générale, dans l'hypertension humaine essentielle ou dans l'hypertension neurogène qui s'accompagnent d'une réninémie normale ou inférieure à la normale.(SCHWARTZ)(753).

b) Matériel et méthodes de travail.

Les déterminations de la rénine plasmatique - celles de l'angiotensinémie n'étant pas encore d'un usage courant à l'heure actuelle-ont été effectuées avant, pendant et après la transplantation- sur un total de 17 chiens. Ces dosages ont été réalisés par la méthode de BOUCHER et de GENEST par l'Institut de Pharmacologie de Strasbourg, grâce à l'obligeance de Monsieur le Professeur SCHWARTZ, que nous tenons à remercier tout particulièrement ici. De la sorte, on ne mesure pas directement le taux de rénine plasmatique, mais l'activité - rénine -.

c) Résultats.

a') Valeurs témoins.

Ces déterminations ont tout d'abord été pratiquées sur deux catégories d'animaux témoins :

- deux chiens subirent, en effet, l'autotransplantation de l'un de leurs reins dans la région cervicale,selon un protocole opératoire identique à celui employé pour les allotransplantations Dans ces conditions,nous avons constaté une très légère augmentation du taux de rénine plasmatique. Ce phénomène est passager et ne dépasse guère deux ou trois jours et, de toute manière, reste excessivement modéré, à la limite des variations physiologiques.

(Fig. n° 69)

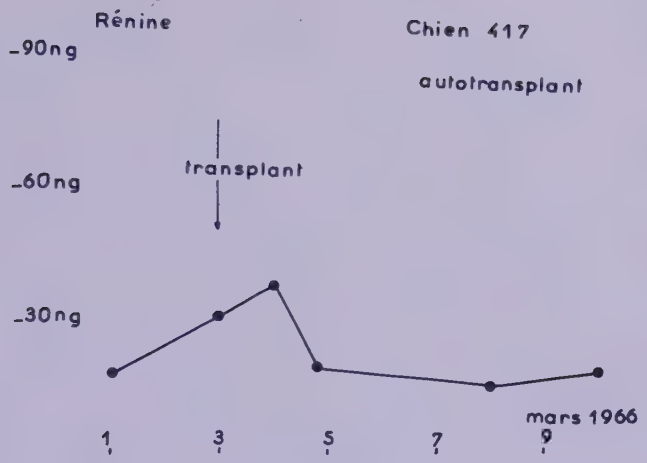

Fig. n° 69 - Variations de la réninémie dans les suites immédiates d'une autotransplantation rénale cervicale. (N.B. : la réninémie est exprimée en ng. pour 10m^{l} de plasma).

Ces dosages ont été répétés dans trois cas d'allotransplantations rénales cervicales effectuées chez des animaux normotendus au départ. A l'encontre de ce que l'on notait dans le précédent groupe de chiens, l'homogreffe rénale a été à l'origine d'un accroissement considérable de la rénine circulante pendant les trois ou quatre premiers jours post-opératoires. Ici encore, pourtant, la réninémie retrouve assez rapidement sa valeur de base,

avant même l'arrêt fonctionnel définitif du transplant et son exérèse. (Fig. n° 70).

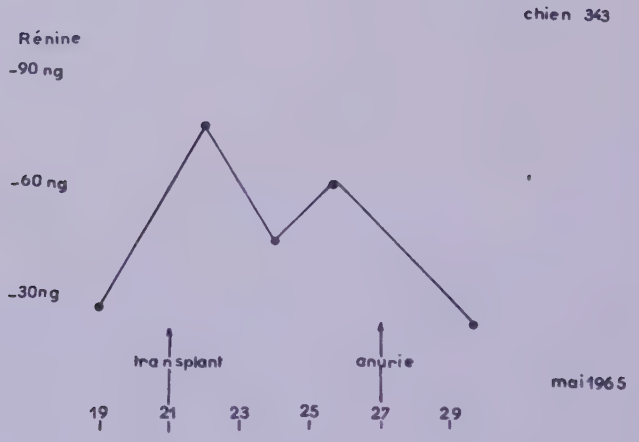

Fig. n° 70 - Influence de l'allotransplantation rénale cervicale sur la rénine circulante.

b') Animaux hypertendus.

Comme nous venons de le signaler, la défreination n'entraîne pas, en règle générale, d'élévation significative du taux de rénine plasmatique (SCHWARTZ et coll.). Or, l'adjonction d'un rein surnuméraire à ces chiens modifie sensiblement ces données, comme le montrent les quatre cas où nous l'avons mesurée. C'est ainsi que l'élévation de la rénine circulante a été importante deux fois nette une fois, mais nulle, par contre, dans un dernier cas. Comme dans la précédente série, il ne s'agit là que d'un accroissement

transitoire, régressant en un délai relativement bref. (Fig. n°71)

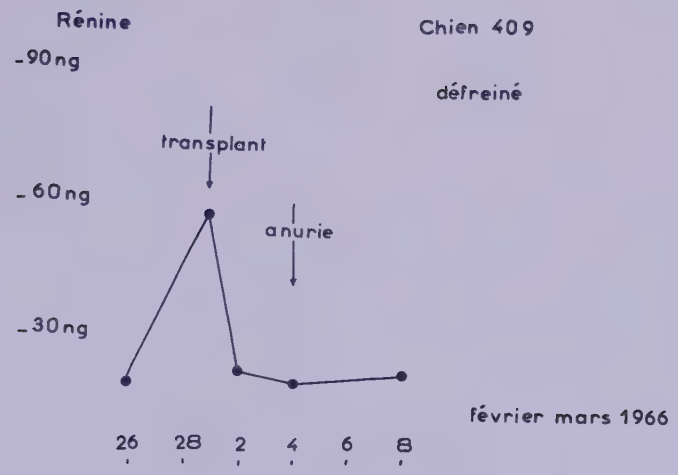

Fig. n° 71 - Evolution du taux de rénine plasmatique chez un chien défreiné, après allotransplantation rénale cervicale.

Il n'y a d'ailleurs, entre cette catégorie d'animaux et ceux présentant une hypertension artérielle réno-vasculaire par sténose uni- ou bilatérale, ancienne ou récente, de leurs artères rénales (sept cas) que peu de différences à ce sujet. La valeur de départ de la rénine plasmatique - c'est-à-dire, celle déterminée immédiatement avant la transplantation - est évidemment sujette à variations, dépendant étroitement de la durée d'évolution de l'hypertension . Ceci mis à part, nous avons pu noter, ici comme auparavant, dans la totalité des cas, une élévation importante, mais rapidement

résolutive, de la réninémie dans les quelques jours qui suivent l'intervention. (Fig. n° 72).

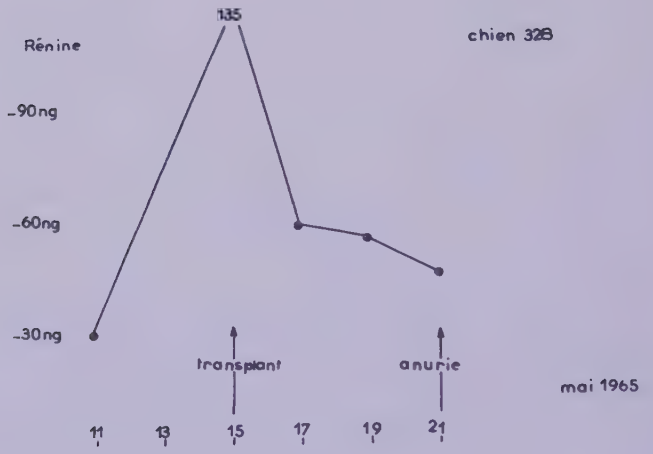

Fig. n° 72 - Taux de rénine plasmatique après allotransplantation rénale cervicale chez un chien rendu hypertendu par sténose artérielle rénale bilatérale effectuée deux ans auparavant.

d) Rénine et flux sanguin du transplant.

Dans quatre cas (deux chiens normotendus au départ et deux hypertendus par sténose artérielle rénale), nous avons mesuré, conjointement à la rénine circulante, le flux sanguin du transpla grâce au débitmètre électromagnétique selon la technique précéden ment exposée. Chaque fois nous avons constaté un parallélisme évi dent entre les deux courbes ainsi obtenues : en d'autres termes, au fur et à mesure que l'apport sanguin de la greffe s'altère, la réninémie diminue pour retomber bientôt à sa valeur initiale.

(Fig. n° 73 et 74).

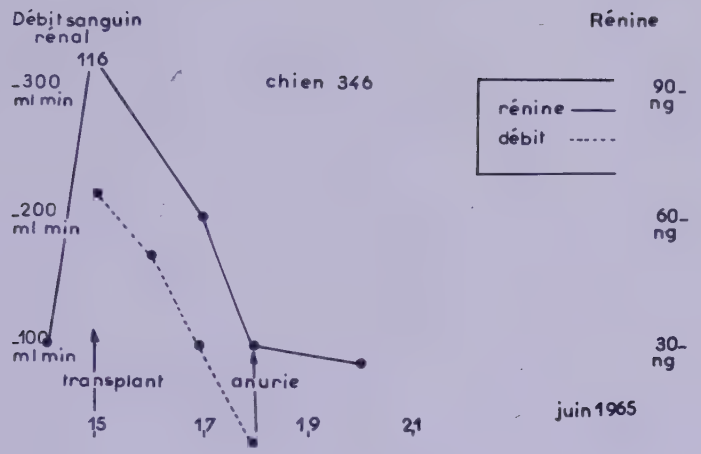

Fig. n° 73 - Déterminations simultanées de la réninémie et du flux sanguin d'un allotransplant rénal cervical chez un chien normotendu au départ.

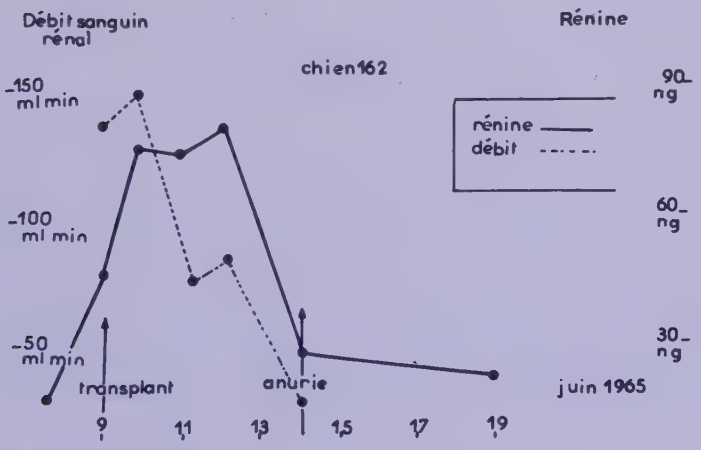

Fig. n° 74 - Mêmes mesures chez un animal présentant une hypertension par sténose rénale unilatérale pratiquée 25 mois auparavant.

e) Remarques.

Somme toute, 14 fois sur 15, l'allotransplantation rénale cervicale s'est accompagnée d'une élévation marquée, mais transitoire, de la rénine plasmatique : ce pourcentage est trop important pour qu'il ne s'agisse, là, que d'une simple coïncidence, mais sa signification exacte reste difficile à définir.

a') Origine de l'augmentation de la rénine plasmatique.

Le traumatisme opératoire en général et l'ischémie, si brève soit-elle, subie à ce moment par la greffe, en particulier, sont sans doute responsables, partiellement tout au moins, de l'augmentation du taux de rénine plasmatique. A notre avis, ce sont les seuls facteurs, en effet, qui peuvent expliquer l'accroissement de la réninémie secondaire à l'autotransplantation rénale au cou. Dans ces conditions pourtant, comme nous l'avons mis en évidence, l'élévation du taux de rénine circulante reste modérée et les facteurs précédemment incriminés ne sont vraisemblablement pas les seuls à jouer en cas d'allotransplantation. Il faut, sans doute, tenir compte, dans ce cas, de l'attaque immunologique subie par la greffe et de la lente destruction de ses structures nobles, notamment de celle de l'appareil juxta-glomérulaire. Nous n'avons malheureusement pas pu nous livrer à une étude précise des lésions de cet appareil induites par les phénomènes qui président au rejet de l'organe allotransplanté. Il est néanmoins logique d'admettre - les déterminations parallèles du flux sanguin de la greffe semblent d'ailleurs le prouver - qu'au fur et à mesure que les unités fonctionnelles de la greffe vont en diminuant, la quantité de rénine libérée par ce rein en voie de lyse s'amenuise progressivement.

b') Rénine et chiffres tensionnels.

Ces résultats, cependant, sont à première vue paradoxaux. Tantôt, en effet , l'augmentation du taux de rénine plasmatique s'accompagne d'une légère poussée hypertensive, tantôt, à l'encontre,

elle coïncide avec une chute tensionnelle indiscutable. En d'autres termes, chez les animaux normotendus au départ ainsi que chez les défreinés, réninémie et tension artérielle suivent des courbes approximativement parallèles : à ce propos, il est intéressant de remarquer que dans le seul cas d'hypertension neurogène où nous n'avions noté aucune modification du taux de rénine circulante, la pression sanguine de cet animal n'avait pas varié au décours de l'allotransplantation. A l'encontre, chez les chiens présentant une hypertension réno-vasculaire, les courbes de pression et de rénine se croisent. S'il n'est pas impossible que l'élévation de la réninémie soit à l'origine de la poussée hypertensive notée au décours de l'allotransplantation rénale chez les animaux normotendus au départ ou défreinés, son action est totalement masquée, dans les cas d'hypertension réno-vasculaire, par un phénomène plus puissant, de nature différente et aux effets strictement opposés.

2) Greffe de rein et correction des désordres hydro-électrolytiques.

a) Désordres hydroélectrolytiques et hypertension artérielle.

Le rôle du sodium dans le déclenchement ou le maintien de l'hypertension artérielle humaine est soupçonné depuis fort longtemps sur la foi d'arguments cliniques et thérapeutiques nombreux et indiscutables. Pourtant, la place exacte de cet électrolyte parmi les mécanismes responsables de l'augmentation de la pression sanguine reste délicate à assigner. Les études de HOLLANDER en particulier, ont montré que l'hypertension pouvait s'accompagner d'un capital sodique tantôt exagéré, tantôt normal, voire même abaissé dans certains cas. Plus récemment, TRAEGER et FRANCOIS (310) ont abouti à des conclusions très voisines : dans le lot de patients explorés par ces auteurs, la composition corporelle hydroélectrolytique des hypertensions néphritiques et des hyperten-

sions dites essentielles, bien tolérées, s'est avérée essentiellement normale : le sodium échangeable ne s'élevait qu'à partir du moment où apparaîssait une insuffisance cardiaque avec pléthore liquidienne. Ces mesures, si précises en elles-mêmes , n'ont donc pas donné les résultats escomptés. L'on peut cependant remarquer que, dans l'ensemble, elles ont été appliquées à des cas de nature étiopathogénique extrêmement variée, la sélection des sujets n'étant guère facile en clinique humaine de même que l'établissement de critères discriminatifs rigoureux, notamment en ce qui concerne la durée d'évolution de la maladie hypertensive.

L'emploi des hémodialyses au long cours dans le traitement des malades atteints de mal de BRIGHT a été d'un apport considérable en la matière. En effet, les épurations extra-rénales répétées ont montré que le contrôle strict du sodium échangeable et, par voie de conséquence, du degré d'hydratation, est le maître élément de la régularisation tensionnelle de ces patients qui présentent, pour la plupart, quoique à des titres divers, une hyperréactivité vis-à-vis de la moindre surcharge sodée. (TRAEGER et coll. (825), FUNCK-BRENTANO et coll.)(316) Mais là encore, les faits ne sont pas aussi simples qu'ils ne le paraissent à première vue. Selon TOUSSAINT et VERNIORY, certains de ces malades restent hypertendus malgré une déplétion sodique maximale : dans ces cas, l'hypertension artérielle ne cède qu'avec la néphrectomie bilatérale ou encore dans les suites d'une transplantation rénale. Ceci indiquerait donc l'intervention d'un facteur spécifique proprement rénal.

Les répercussions de la greffe rénale humaine sur le sodium échangeable ont, toutefois, été relativement peu étudiées. Compte-tenu des très larges fluctuations du taux global de cet électrolyte chez les candidats à la transplantation, tous, par définition, insuffisants rénaux majeurs, il n'est pas étonnant que les résultats obtenus en ce domaine aient été assez peu concluants (HAMBURGER) (258).

A ce propos d'ailleurs, entre la clinique et l'expérimen-

tation animale, il existe de notables divergences. C'est ainsi qu' au cours de l'hypertension réno-vasculaire, de l'hypertension par surcharge en sel et en DOCA et de celles qui résultent d'un mécanisme physiopathogénique voisin - hypertension métacorticoïde, hypertension de régénération surrénalienne - de l'hypertension par surcharge en sel et, dans une certaine mesure au moins, de l'hypertension réno-prive, l'on observe généralement une nette augmentation du capital sodé . (CIER et coll.) (173). Après une phase rapidement résolutive de pléthore extra-cellulaire (BRAUN-MENENDEZ)(106) le sodium semble pénétrer, dans de très brefs délais, au sein même de la cellule. (CIER et coll.) Cet accroissement du sodium intracellulaire a été noté dans des tissus très divers,mais surtout au niveau des parois artérielles (TOBIAN et BINION (819), LAGRUE et coll. (501) où il s'accompagnerait d'une teneur exagérée en mucopolysaccharides. (HOLLANDER)(420). Il n'y a pourtant aucun rapport direct entre l'importance de cette rétention sodée intracellulaire artérielle et les chiffres tensionnels: selon LAGRUE et coll. on peut même éviter son apparition grâce à des salidiurétiques ou des antialdostérones sans modifier considérablement l'hyperpression sanguine. Dans le même ordre d'idée, il n'y a apparemment pas de corrélations nettes entre le taux du sodium et la gravité des lésions artériolaires. A la suite de HOLLANDER, il est donc parfaitement légitime de se demander si la rétention sodée intracellulaire est bien un facteur causal de l'hypertension artérielle ou, au contraire, l'une de ses conséquences immédiates. Il n'est toutefois pas exclu que la transplantation d'un rein normal puisse agir par ce biais sur la régulation tensionnelle du receveur.

b) Matériel et méthodes de travail.

Pour notre part, nous avons mesuré, chez un certain nombre d'animaux, les espaces de diffusion d'un isotope radioactif du chlore et du brome, de l'eau tritiée et du bleu d'EVANS ainsi que le sodium et le potassium échangeables. Ces différents dosages,

réalisés selon la méthode de HAXHE (404), dérivée de celle de MOORE ont été effectués par l'Institut de Pharmacologie de Strasbourg et, à ce propos, nous tenons à remercier tout particulièrement le Professeur SCHWARTZ, le Professeur BLOCH et notre ami, E. DESSAULLES. Nous ne décrirons pas ici en détail la technique employée qui figurera, in extenso, dans la thèse de E. DESSAULLES. Nous tenons cependant à signaler qu'en règle générale plusieurs séries de détermination ont été pratiquées sur le même animal : avant toute intervention, après le déclenchement d'une hypertension artérielle, aux troisième et quatrième jours post-opératoires suivant la mise en place d'un allotransplant rénal au cou. Dans quelques cas nous avons effectué un dernier contrôle après l'ablation de la greffe. Précisions encore qu'aucun de ces animaux ne présentait une insuffisance rénale manifeste, et que nous avons employé le poids brut comme système de référence et non la masse maigre.

c) Résultats personnels.

a') Série témoin.

La mesure des espaces de diffusion de ces différentes substances a donc été réalisée sur 23 chiens normaux, en dehors de tout geste chirurgical. A la suite d autres auteurs (HAXHE, MOORE) nous avons constaté d'assez larges fluctuations individuelles dans la valeur des différents compartiments liquidiens et électrolytiques. Aux erreurs d'expériences près cependant, la moyenne des résultats obtenus de la sorte concorde avec celle de HAXHE avec les chiffres suivants :

- Na échangeable : 54 meq/kgp
- Na extracellulaire : 45,2 meq/kgp
- Na résiduel : 10,9 meq/kgp
- K échangeable : 49,1 meq/kgp

concentration intracellulaire du K : 147,6 meq.

- eau totale : 61,6 ml/100 g
- eau extracellulaire: 28,1 ml/10 g
- eau intracellulaire: 33,4 ml/100 g
- volume plasmatique : 5,4 ml/100 g

b') Transplantation rénale et composition corporelle.

- Série témoin.

Ces dosages ont été effectués chez quatre animaux normaux, avant et après la mise en place d'un allotransplant rénal au cou Dans ces conditions (tableau XX), on constate que l'adjonction d'un rein surnuméraire ne modifie guère les capitaux électrolytiques et aqueux ou leur répartition au sein des divers comparti - ments de l'organisme. Les faibles variations notées, en effet, restent dans les limites des variations individuelles"normales " et des erreurs inhérentes à la méthode.

- Transplantation et hypertensions récentes.

Dans quatre cas d'hypertension par défreination"récente", la transplantation n'a induit que des modifications légères de la composition corporelle hydrominérale (tableau XXI, XXII, XXIII). avec une discrète chute du sodium échangeable, du potassium échangeable, de l'eau totale, de l'eau extracellulaire, et de l' eau intracellulaire. Il est intéressant de noter que des variations de même sens, sauf en ce qui concerne l'eau extracellulaire, ont été observées chez les animaux présentant une hypertension réno-vasculaire par sténose uni-(3 cas) ou bilatérale (2 cas) de l'artère rénale.

- Transplantation et hypertensions chroniques.

Il ressort du tableau XXI,XXII et XXIII qu'à long terme, les bouleversements hydrominéraux engendrés par une hypertension neurogène ou par une hypertension réno-vasculaire sont assez voi-

	NaE	NaEC	ResNa	KE	KIC	TBW	ECW	ICW	P.V.
Chiens normaux (moyenne de 4 animaux)	49,4	42,3	7,1	46,3	134,6	64,8	27,2	37,6	5,9
Chiens normaux greffés (moyenne de 4 animaux)	48,7	48,9	7,7*	46,1	130,7	66,5	28,4	35,5	6,1

N.B.

sont exprimés en mEq/kgp

- NaE : sodium échangeable
- NaEC: sodium extracellulaire
- ResNa: sodium résiduel
- KE : potassium échangeable
- KIC : concentration intracellulaire du potassium

sont exprimés en ml/100g

- TBW eau totale
- ECW eau extracellulaire
- IW eau intracellulaire
- P.V. volume plasmatique

* résultat d'une mesure.

TABLEAU XX

VARIATIONS DU POTASSIUM INDUITES PAR LA TRANSPLANTATION

	DEFREINES			STENOSES		
	Chiens défreinés	KE	KIC	KE	KIC	Chiens sténosés
RECENTS	avant défreination (moyenne de 5)	47,6	148,5	52,3	158	avant sténose (moyenne de 6)
RECENTS	après défreination (moyenne de 5)	51,8	156,7	49,9	124,6	après sténose (moyenne de 6)
RECENTS	après greffe (moyenne de 4)	45	121,1	46,4	119,1	après greffe (moyenne de 3
ANCIENS	avant greffe (moyenne de 4)	51,1	121,1	35,6	99,4	avant greffe (moyenne de 5)
ANCIENS	après greffe (moyenne de 4)	57,4	153,9	43,4	142,2	après greffe (moyenne de 5)

TABLEAU XXI

VARIATIONS DU CAPITAL HYDRIQUE INDUITES PAR LA TRANSPLANTATION

		DEFREINES				STENOSES					
	Chiens défreinés	TBW	ECW	ICW	PV	TBW	ECW	ICW	PV	Chiens sténosés	
RECENTS	avant défreination (moyenne de 5)	59,2	27,3	30,8	5,5	61,4	29,1	32,3	5,3	avant sténose (moyenne de 6)	RECENTS
	après défreination (moyenne de 5)	63,2	31,4	33,3	5,7	69	28,8	40,1	6,2	après sténose (moyenne de 6)	
	après greffe (moyenne de 4)	53	24,9	28,0	6,4	67,3	33,8	35,9	5,8	après greffe (moyenne de 5)	
ANCIENS	avant greffe (moyenne de 4)	64,1	25,1	39,1	5,1	54,8	20,0	34,8	5,6	avant greffe (moyenne de 5)	ANCIENS
	après greffe (moyenne de 4)	69	32,5	36,6	5,1	52,4	29,8	25,4	6,4	après greffe (moyenne de 5)	

TABLEAU XXII

VARIATIONS DU SODIUM INDUITES PAR LA TRANSPLANTATION

		DEFREINES			STENOSES				
	Défreinés	NaE	NaEC	NaRes.	NaE	NaEC	NaRes.	Sténosés	
RECENTS	avant défreination (moyenne de 5)	52,3	41,3	10	57,5	44,7	13,2	avant sténose (moyenne de 5)	RECENTS
	après défreination (moyenne de 5)	59,1	47,1	14,3	65,1	46,5	18,6	après sténose (moyenne de 5)	
	après greffe (moyenne de 4)	53,6	37,1	15,9	64,3	57,4	6,9	après greffe (moyenne de 4)	
ANCIENS	avant greffe (moyenne de 4)	46,7	41,6	5,1	42,3	29,2	13,1	avant greffe (moyenne de 5)	ANCIENS
	après greffe (moyenne de 4)	72,7	53,8	20,0	49,8	40,4	9,8	après greffe (moyenne de5)	

TABLEAU XXIII

sins. Tout au plus, la baisse du potassium échangeable est-elle plus marquée dans le second cas que dans le premier. Il ne nous appartient pas de discuter ici la signification de ce fait.

Or, dans un cas comme dans l'autre, la transplantation vient changer considérablement ces données (4 cas d'hypertension chronique par défreination et 5 cas de sténose uni-bilatérale ancienne): rétention plus ou moins importante de sodium, de potassium. Seuls les mouvements d'eau diffèrent d'une catégorie d'hypertension à l'autre. (tableau XXI, XXII, XXIII).

c') Remarques.

Somme toute, aux erreurs d'expériences et aux variations individuelles près, l'adjonction d'un allotransplant rénal au cou d'animaux hypertendus semble aboutir à des modifications plus ou moins nettes mais, en tout cas, fort rapides, des espaces liquidiens et des capitaux sodés et potassiques. En fait, cette constatation soulève plus de problèmes qu'elle n'en résoud.

Le déterminisme de ces variations est difficilement compréhensible et, à ce propos, nous n'avons aucune explication valable à proposer. Par ailleurs, même si l'on fait abstraction des larges fluctuations individuelles, elles ne coïncident nullement, dans tous les cas, avec une normalisation tensionnelle. Il n'y a, à première vue, entre ces deux valeurs, aucun lien précis simple à contrôler, aucune relation évidente de cause à effet.

D. CONCLUSIONS

Ni les déterminations de la rénine plasmatique, ni les mesures des espaces liquidiens et du sodium ou du potassium échangeables n'ont donc mis en lumière la raison première des modifications tensionnelles secondaires à l'implantation d'une allogreffe rénale chez l'animal sain ou hypertendu. A l'heure actuelle, de nombreux auteurs (MUIRHEAD, GROLLMAN, HICKLER, MILLIEZ et MEYER) penchent

en faveur d'un facteur hypotenseur rénal, apanage du parenchyme normal. En réalité, de tels principes vasodépresseurs ont été obtenus à partir d'extraits médullaires (MUIRHEAD, HICKLER) ou encore de reins totaux. La structure chimique de ces substances reste à élucider de même que leur rôle biologique véritable. Nous n'entrerons pas ici, n'ayant aucune contribution personnelle à apporter, dans la controverse qu'ils soulèvent à l'heure actuelle. Nous dirons simplement, en guise de conclusion, que ce problème est loin d'avoir reçu une solution définitive, à la fois satisfaisante pour l'esprit et vérifiée par les faits.

IV. CONCLUSIONS

C O N C L U S I O N S

La technique chirurgicale de la transplantation rénale ne pose, actuellement, plus guère de problèmes. Tout au plus, certains points de détail peuvent-ils être encore améliorés.

C'est ainsi, que, chez le Chien, l'emploi de l'appareil de NAKAYAMA nous est apparu comme particulièrement favorable pour la confection des anastomoses vasculaires de la greffe.

Les fonctions de l'autotransplant rénal sont celles d'un rein normal. En l'absence de traitement immunosuppressif, celles de l'allotransplant se dégradent rapidement et s'achèvent par une anurie brutale et irréversible. Le mécanisme responsable de cet arrêt sécrétoire correspondant à la mort du transplant n'est que partiellement élucidé. Toutefois, les phénomènes ischémiques qui marquent toujours à un moment donné, la brève histoire de l'homogreffe, y contribuent, sans doute, pour une large part.Le primum movens du rejet du transplant incompatible est vraisemblablement d'essence immunologique. L'ignorance de la séquence exacte des réactions impliquées par cette assertion ne signifie point que l'on soit démuni de moyens d'agir sur elles et, dans certains cas, de les annihiler. Dans ce domaine, les diverses drogues immunosuppressives ont constitué un progrès remarquable : la connaissance, de jour en jour meilleure, de leur mode d'action, et de leurs indications respectives, permet d'augurer une progression constante des applications cliniques de l'allotransplantation rénale sans que le problème de base n'apparaîsse, pour autant, comme résolu.

L'homogreffe rénale entraîne une série de modifications métaboliques au sein de l'organisme du receveur. Elle est, en particulier, à même de réduire l'hypertension artérielle du brigh

tique ou, expérimentalement, celle créée par une sténose uni- ou bilatérale de l'artère rénale. Cette propriété antihypertensive du parenchyme rénal normal demeure mystérieuse : mais il semble bien, a priori du moins, que l'on puisse incriminer, à sa genèse, un facteur hypotenseur sécrété par le rein.

VU
Strasbourg, le 1966

Le Président de Thèse :
signé : A JUNG

VU
Strasbourg, le 1966
Le Doyen de la Faculté de Médecine
signé: J. CLAVERT

VU et PERMIS d'IMPRIMER
Strasbourg, le 1966
Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de l'Université

signé: M. BAYEN

B I B L I O G R A P H I E

Note:

Le nombre de publications ayant trait aux greffes tissulaires en général et aux transplantations rénales en particulier est énorme. Aussi, avons-nous, volontairement limité la bibliographie aux seuls articles ou livres effectivement consultés pour la rédaction de ce travail.

1) ABBOT Ch. P., LINDSEY E.S., CREECH O., DEWITT C.W. - A technic for heart transplantation in the rat.
Arch. Surg. 89 , 645; 1964.

2) ADAMS R.A., PATT D.I., LUTZ B.R. - Long term persistence of skin homografts in untreated hamsters.
Transplant. Bull. 3, 41; 1956.

3) ADEYMO O., WYBURN G.M. - Innervation of skin grafts.
Transplant. Bull. 4, 152; 1957.

4) ALBERT F., LEJEUNE-LEDANT G. - Prolonged survival of skin homografts in adults.
Bull. Soc. Int. Chir. 18 , 151; 1959.

5) ALBERT F., LEJEUNE-LEDANT G. - Prolonged survival of skin homografts in adults.
in " Biological problems of grafting ". 1 vol. BLACKWELL ed. Oxford, 1959, p. 109.

6) ALBERT F., LEJEUNE -LEDANT G., MOUREAU P., ANDRE A. - Does a total transfusion done shortly after birth induce a state of tolerance in receptor .
Bull. Soc. Int. Chir. 18, 376; 1959.

7) ALEXANDRE G.P., MICHIELSEN P., YPERSELE Ch. (Van) - Le problème de la greffe rénale.
Bull. Acad. Méd. Belge 4, 157 ; 1964.

8) ALEXANDRE G.P., MORELLE J., HAXHE J.J., MICHIELSEN P., YPERSELE Ch. (Van), MICHAUX M., KESTENS P.J. - Considérations à propos de 4 cas d'homogreffes rénales.
Acta Chir. Belg. 63, 367; 1964.

9) ALEXANDRE G.P., MURRAY J.E. - Further studies of renal trans - plantation in dogs treated by combined imuran therapy.
Surg. Forum 13, 64 : 1962.

10) ALEXANDRE G.P., MURRAY J.E., DAMMIN G.J., NOLAN B. - Immuno suppressive drug therapy in canine renal and skin homografts.
Transplantation 1, 432; 1963.

11) ALGIRE G.H. - Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. Observations on vascular reactions in destruction of tumor homografts.
J. Nat. Cancer. Inst. 15, 483; 1954.

12) ALGIRE G.H. - Recherches sur les homogreffes au moyen des méthodes de chambres transparentes et à diffusion.
in " La Biologie des Homogreffes ", 1 vol. 1957, CNRS Ed. Paris, p. 17.

13) ALGIRE G.H., WEAVER J.M., PREHN R. - Studies on tissue homo - transplantation in mice using diffusion chamber methods.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 64 , 1009; 1957.

14) ALLEN R.B., MANN F.C. - Experiments on compensatory renal hypertrophy.
Arch. Surg. 19 , 341; 1935.

15) ALTMAN B. - Tissue transplantation : circulating antibodies in the homotransplantation of kidney and skin.
Ann. Roy. Cdl. Surg. 33 , 79 ; 1963.

16) ALTMANN B. - Hemagglutinin in skin and kidney homotransplantation in dogs.
Transplantation 3 , 326; 1965.

17) AMIEL J.L., MATHE G. - Conditions favorables aux greffes. Mé - thodes de conditionnement pour les greffes incompatibles.
in " La Greffe ", 1 vol. Masson Ed. Paris, 1962 p. 55

18) AMIEL J.L., MATHE G. - L'histo-incompatibilité. Greffes compatibles et greffes incompatibles.
in " La Greffe ", 1 vol. Masson Ed. Paris, 1962, p. 7

19) ANDERSON E.E., WILSON R.E. - Radioisotope renography and ra - dioscintillation scanning in the diagnosis of homograft rejection.
Surg. Gyn. Obst. 122 , 1273 ; 1966

20) ANDERSON N.F., DELORME E.J., WOODRUFF M.F. - Induction of runt disease in rats by injection of thoracic duct lymphocytes. Plast. Reconst. Surg. 25, 93 : 1960.

21) ANDERSON N.F., DELORME E.J., WOODRUFF M.F. - Induction of runt disease in rats by injection of thoracic duct lymphocytes at birth. Transpl. Bull. 7, 93; 1960.

22) ANDRE J.A., SCHWARTZ R.S., MITUS W.J., DAMESHEK W. - The morphologic response of the lymphoid system to homografts. Blood. 19, 313; 1962.

23) ANSON B.J., DAXLER E.H. - Common variations in renal anatomy affecting blood supply, form and topography. Surg. Gyn. Obst. 112, 439; 1961.

24) ANTOINE B., DUCROT H. - Le problème de la transplantation rénale. J. Urol. 60, 290; 1954.

25) ANTOINE B., DUCROT H. - Aspects biologiques actuels de la transplantation rénale. Rev. Fr. Et. Clin. et Biol. 1, 213, 1956.

26) ANTOINE B., ROLLAND P.- Recherches sur les antigénicités rénales. in " Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker ". 1 vol. Flammarion Ed. 1963, Paris p. 159.

27) ANTOINE B., ROLLAND P.- Recherches analytiques sur les antigénicités rénales. Proc. of the 2nd Internat. Cong. of Nephrology. Prague 1963, p. 491.

28) ARCHIBALD J. - The transplantation of the mammalian kidney. Thèse 1951, Université de Toronto.

29) ARGYRIS B.F. - Acquired tolerance to skin homografts in mice. Role of donor cell population in inducing and maintaining tolerance. J. Immunol. 92, 630; 1964.

30) ARON M., MARESCAUX J., PETROVIC A. - Greffes homoplastiques intra-testiculaires chez les mammifères. in " Biologie des Homogreffes ", 1 vol. CNRS Ed. Paris, 1957. p. 25

31) ARNASON B.C., JANKOVIC B.D., WOLKSMAN B.H., WENNERSTEIN C. Role of the thymus in immune reactions in rats. J. Exp. Med. 116, 177; 1962.

32) ASHLEY F.L., SLOAN R.F., SCHWARTZ A.W., JOSEPH C.S., STEIN H. LONGMIRE W.P. - Studies on mammalian homotransplants of skin.
Plast. Reconst. Surg. 22, 462, 1958.

33) ASSIMACOPOULOS C.A., SALMON P.A. - Homotransplantation of the canine stomach.
Surgery 57, 714; 1965.

34) AUVERT J. - Etat actuel et résultats des transplantations rénales.
Rapport au 57e Congrès Français d'Urologie. Paris 1963.

35) AUVERT J., VAYSSE J. - Les problèmes chirurgicaux de la transplantation rénale.
Helvetica Acta Med. 31 322; 1964.

36) AVIOLI L.V., LAZOR M.Z., COTLOVE E., BRACE K.C., ANDREWS J.R. Early effects of radiation on renal function in man.
Am. J. Med. 34, 329; 1963.

37) AVROMOVICI A. - Les transplantations de rein.
Lyon Chir. 21, 734; 1924.

38) AXELROD A.E., TAKATELLIS A.C. - Induction of tolerance to skin homografts by administering splenic cells to pyridoxine deficient mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 116, 206; 1964.

39) AYUAZYAN A.V. - Experimental autotransplantation of part of kidney.
Acta Chir. Plast. 5, 129; 1963.

40) BACH F., HIRSCHORN K. - Lymphocyte interaction : a potential histocompatibility test in vitro.
Science 143, 813; 1964.

41) BAIN B., LOWENSTEIN L.A. - A report of genetic studies on the mixed leucocyte reaction.
Science 145, 1315; 1964.

42) BAIN B., VAS M.R., LOWENSTEIN L.A. - The development of large immature mononuclear cells in mixed leucocyte cultures.
Blood 23, 108; 1964.

43) BAKER R., GORDON R. - Effect of total body irradiation on experimental renal transplantation.
Surgery 37, 820; 1955.

44) BAKER R., GORDON R., HUFFER J., MILLER G.H. - Experimental renal transplantation. Effect of nitrogen mustard cortisone and splenectomy.
Arch. Surg. 65, 702, 1952.

45) BALANKURA O., GOODWIN W.E., MURRAY J.E., DAMMIN G.Z. - Study of the homograft reaction by retransplantation of the canine kidney.
Surg. Forum 11, 24; 1960.

46) BALLANTYNE L., CASCARANO J., CONVERSE J.M. - Histochemical diagnosis of homograft rejection.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 46; 1964.

47) BALLANTYNE D.L., PLATT J.M., CONVERSE J.M. - Vascularization of second set homografts in the rat with particular reference to the white graft. A histochemical study.
Transplantation 3, 1; 1965.

48) BALNER H. - Persistence of tolerance towards donor type antigens after temporary chimerism in rats.
Transplantation 2, 464, 1964.

49) BANKS D.E., AUBURN R.P., HUBAY C.A., PERSKY L. - Effects of intermittent irradiation in site on renal homotransplantation.
J. Urol. 86, 181; 196I.

50) BANKS D.E., AUBURN R.P., PERSKY L., HUBAY C. - Transplantation site preradiations and rejection patterns.
Invest. Urol. 2, 338, 1965.

51) BARKES B.A. - Survival date of renal transplantation in patients.
New Eng. Med. J. 272, 276; 1965.

52) BARKIN M., KATZ S., D'ALOISIO J., KERR W.K. - Normothermic perfusion of the isolated dog's kidney on a pump oxygenation system.
Surg. Gyn. Obst. 117, 161; 1963.

53) BARKIN M., KERR W.K. - An aspect of the vascular role in the etiology of acute tubular necrosis.
Surg. Gyn. Obst. 116, 673, 1963.

54) BARNES D.W., FORD C.E., GRAY S.M., LOUTIT J.F. - Grafting rat skin to mouse-rat chimeras.
in " Biological Problems of Grafting ", 1 vol. Blackwell Ed. Oxford 1959, p. 274.

55) BARNES D.W., ILLBERY P.L., LOUTIT J.F. - Avoidance of secondary disease in radiation chimeras.
Nature 181, 488, 1958.

56) BARNETT G.O., JACKSON W.D. - Measurement of instantaneous blood flow.
in " Medical Electronics in Cardiovascular diseases ".
Grune et Stratton Ed. 1963, p. 257.

57) BARON H.C. - Technique for production of renovascular hypertension.
J. Amer. Med. Ass. 193, 663, 1965.

58) BATCHELOR J.R. — Histocompatibility systems.
Brit. Med. J. 21, 100, 1965.

59) BAXTER H., ENTIN M.A. - Clinical study of the fate of homografts in man.
Amer. J. Surg. 81, 285, 1951.

60) BAXTER H., GOLDSTEIN M.A. - Fetal skin homografts.
Transpl. Bull. 5, 26, 1958.

61) BAXTER H., GOODMAN H.C. - Distribution and specificity of the antigen responsible for the production of nephrotoxis antibodies.
J. Exper. Med. 104, 467, 1960.

62) BEKKUM D.W. (Van) - The selective elimination of immunologically competent cells from bone marrow and lymphatic cell mixtures.
Transplantation 2, 393, 1964.

63) BELTRAN J.C., BLUMENTAL H.T. - Effects of dehydratation, freezing thawing on preservation and homotransplantation of renal tissue.
J. Urol. 82, 424, 1959.

64) BERENBAUM M.C. - Immuno suppressive agents.
Brit. Med. J. 21, 140; 1965.

65) BERRY W.B., AUSTEN W.G., CLARK W.D. - Studies of the relative cardiac and peripherical action of angiotensin.
Ann. Surg. 159, 520, 1964.

66) BERTELLI A., BISIANI M., CERRINI L., CONFALONIERI A., LIBRO V., LODI E., PROTO M. - Prolonged survival of kidney homotransplants in dogs treated with acetamide caproic acid.
Nature 201, 209; 1964.

67) BIEBER S., ELION G.B., HITCHINGS G.H., HOOPER D.C., NATHAN H.C. - Suppression of the immune response by drugs in combination.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. III, 334; 1962.

68) BILLINGHAM R.E. - The storage of skin.
in " Ciba Symposium ", 1954. Churchhill ed. Londres, p. 160.

69) BILLINGHAM R.E. - Recherches sur la réaction contre le receveur de cellules de tissu lymphoïde homologue injecté.
in " La Biologie des Homogreffes ". 1 vol. CNRS ed. Paris, 1957, p. 183.

70) BILLINGHAM R.E. - Studies on epidermal cell suspensions with particular references to problems of transplantation immunity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 64, 799; 1958.

71) BILLINGHAM R.E. - Free skin grafting in mammals.
in " Transplantation of tissues and cells". 1 vol. Wistar Inst. press. Billingham et Silvers ed.

72) BILLINGHAM R.E. - A simple method for inducing tolerance of skin homografts in mice.
Transplant. Bull. 4, 67; 1957.

74) BILLINGHAM R.E., BRENT L., MEDAWAR P.B., SPARROW E.M. - Quantitative studies on tissue transplantation immunity.
Proc. Roy. Soc. Biol. 143, 43; 1954.

75) BILLINGHAM R.E., KROHN P.L., MEDAWAR P.B. - Effect of locally applied cortisone acetate on survival of skin homografts in rabbits.
Brit. Med. J. 2, 1049, 1951.

76) BILLINGHAM R.E., MEDAWAR P.B. - The freezing, drying and storage of mammalian skin.
J. Exp. Biol. 29, 454, 1952.

77) BILLINGHAM R.E., MEDAWAR P.B. - The technique of free skin grafting in mammals.
J. Exp. Biol. 28, 385, 1951.

78) BILLINGHAM R.E., SPARROW E.M. - The effect of prior intravenous injections of dissociated epidermal cells and blood on the survival of skin homograft in rabbits.
J. Embryol. Exp. Morphol. 3, 265, 1955.

79) BINET J.L., MATHE G. - L'infiltration cellulaire dans le rein homotransplanté.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1, 887, 1961.

80) BING J. - Relation between renal renin content and hypertension.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 14, 15; 1962.

81) BIRKELAND S., VOGT A., KROG J., SEMB C. - Renal circulatory occlusion and local cooling.
J. Appl. Physiol. 14, 227; 1959.

82) BLAESE R.M., MARTINEZ C., GOOD R.A. - Immunological incompetence of immunologically runted animals.
J. Exp. Med. 119, 211; 1964.

83) BLALOCK A., LEVY L. - Studies of the etiology of renal hypertension.
Ann. Surg. 106, 826; 1937.

84) BLAU M., DAY E.D., PLANINSEK J., PRESSMAN D. - Specificity and cross localization of antikidney antibodies.
J. Immunol. 79, 334; 1957.

85) BLOCH J.H., LONGERBEAM J.K., MANAX W.G., LILLEHEI R.C. - Preservative solutions for freezing whole organs in vitro.
Transactions of Soc. Artif. Int. Organs. 9, 139; 1963.

86) BLOCH J.H., MANAX W.G., LILLEHEI R.C. - Organ perfusion before transplantation.
Fed. Proc. 23, 237; 1964.

87) BLOCH J.H., MANAX W.G., EYAL Z., LILLEHEI R.C. - Heart preservation in vitro with hyperbaric oxygenation and hypothermia.
J. thoracic. Cardiovasc. Surg. 48, 969; 1964.

88) BLOCH R., DENICOLA F., VELLY J., IMBS J.L. - Etude de la sensibilité du rat à l'action pressive de l'angiotensine.
Thérapie 21, 25 ; 1966.

89) BLUMENSTOCK D.A., COLLINS J.A., THOMAS E.D., FERREBEE J.W. - Homotransplantation of the lung in dogs treated with methotrexate.
Surg. For. 12, 121; 1961.

90) BLUMENSTOCK D.A., COLLINS J.A., THOMAS E.D., FERREBEE J.W. - Homotransplants of the lung in dogs.
Surgery 51, 541/545; 1962.

91) BOCCONGELI A. - Orientamenti attuali sul trapianto renale nell' uomo.
Quaderni Urologia 13, 17 ; 1963.

92) BOCCONGELI A. - Alcune considerazioni sui resuttati de la trapianto renale nell'uomo.
Quaderni Urologia 13, 129; 1963.

93) BOGARDUS G.M., SCHLOSSER R.J. - The influence of temperature upon ischemia renal damage.
Surgery 39, 970; 1956.

94) BOLLIGER A., LAIDLEY J.W.S. - Experimental renal disease produced by X rays : histological changes in kidney exposed to measured amounths of unfiltered rays of medium wave length.
Med. J. Australia 1, 136; 1930.

95) BOLLMAN J.L., CAIN J.C., GRINDLEY J.H. - Techniques for the collection of lymph from the liver, small intestine or thoracic duct of the rat.
J. Lab. Clin. Med. 33; 1349; 1948.

96) BORKOWSKI M., ZAKIEWICZ M. - Attempted prolongation of the survical time of a homologous kidney transplanted in the dog.
Pol. Prezegh Chir 34, 669; 1962.

97) BORRIE J., LICHTER I. - Lung transplantation : technical problems.
Thorax 19, 383; 1964.

98) BORST W., ENDERLEN E. - Uber Transplantation von Gefässen und ganzen Organen.
Deutsch. Zschr. Chir. 99, 54; 1909.

99) BOSS J.H. - Observations on the species non specificity of human renal and placenta'basement membrane antigens.
Experientia 19, 517; 1963.

IOO) BOUCKAERT J.J., GRIMSON K.S., HEYMANS C. - Increase of blood pressure by perfusion of ischaemie kidneys of hypertensive dogs.
J. Physiol. 96, 44; 1939.

IOl) BOUNOUS G., ONNIS M., SHUMACKER H.B. - The abolitionof renal autoregulation by renal decapsulation.
Surg. Gyn. Obst. III, 682; 1960.

102) BOUNOUS G., SHUMACKER H.B. - Influence of blood sugar levels upon renal blood flow.
Ann. Surg. 151, 441; 1960.

103) BOUNOUS G., SHUMACKER H.B., KING H. - Studies in renal blood flow. Some general considerations.
Ann. Surg. 151, 47; 1960.

104) BOUNOUS G., SHUMACKER H.B. - Further studies on renal decapsulation.
Surg. Gyn. Obst. 113, 567; 1961.

105) BRADA D., SCHLOERB P.R. - Dynamics of glycerol addition to the kidney.
Surg. Gyn. Obst. 121, 1004; 1965.

106) BRAUN-MENENDEZ E. - Water and electrolytes in experimental hypertension humoral and neurogenic factors.
Ciba Symposium 1954, p. 238.

107) BRAUN-MENENDEZ E. - Evidence for renotrophin as a causal factor in renal hypertension.
Circulation 17, 696; 1958.

108) BRAUN-MENENDEZ E., COVIAN M.R. - Mécanisme de l'hypertension des rats totalement néphrectomisés.
C.R. Soc. Biol. 142, 1569; 1948.

109) BRAUN-MENENDEZ E., FASCIOLO J.C. - Action vasoconstrictrice et hypertensive du sang veineux du rein en ischémie incomplète aiguë.
C.R. Soc. Biol. 133, 324; 1940.

110) BRAUN-MENENDEZ E.,VON EULER U.S. - Hypertension after bilateral nephrectomy in rat.
Nature 160, 905; 1947.

111) BRAUN-MENENDEZ E.,VON EULER U.S. - Effecto de la parabiosis sobre le pression arterial de rates hipertensas por perinephritis.
Rev. Soc. Argent. Biol. 24, 355; 1948.

112) BRENT L., GOWLAND G. - Cellular dose and age host in the induction of tolerance.
Nature 192, 1265; 1961.

113) BRENT L., BROWN J., MEDAWAR P.B. - Skin transplantation immunity in relation to hypertensitivity.
Lancet 2, 561; 1958.

114) BRENT L., BROWN J., MEDAWAR P.B. - Skin transplantation immunity in relation to hypertensitivity reactions of the delayed type.
Bull. Soc. Int. Chir. 18, 116; 1959.

115) BRENT L., MEDAWAR P.B. - Tissue transplantation : a new approach of the typing problem.
Brit. Med. J., 2, 269; 1963.

116) BRESNICK E. - The metabolism in vitro of antitumor imidazolyl derivatives of mercapto purines.
Fed. Proc. 18, 371; 1959.

117) BRICKER W.S., GUILD W.R., BEARDEN J.B., MERRILL J.P. - Studies on the functionnal capacity of a denervated homotransplanted kidney on an identical twin with parallel obsrvations in the donor.
J. Clin. Invest. 35, 1364;1956.

118) BRICKER W.S., GUILD W.R., BEARDEN J.B., MERRILL J.P. - Studies on the functionnal capacity of the kidney denerva - ted by auto transplantation in the dog.
J. Clin. Invest. 37, 185; 1958.

119) BRIOT C., BAILLET J. - Anomalies électrolytiques des parois vasculaires et hypertension expérimentale chez le rat.
Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. 8 , 165; 1963.

120) BRIOT C., NGUYEN TRONG T., BRUX J. (de), REGNIER C., BAILLET J. - Etude histologique,Optique et électronique d'un sérum anti-rein.
Path. et Biol. 9, 1721; 1961.

121) BROSIG W., NAGEL R. - Nierentransplantation.
1 vol. De Gruyter ed. Berlin 1965.

123) BROWN J.B., FRYER M.P., ZAYDON T.J. - A skin bank for postmortem homografts.
Surg. Gyn. Obst. 101, 401; 1955.

124) BROWN J.B., CRAWFORD S., HARDEN BERGH E. - A technique for sampling lymph in unaesthetized dogs by means of an exteriorized thoracic duct venous shunt.
Surgery 29, 502; 1951.

125) BRULL L., COMPERE A. - Etude expérimentale du diabète phlorizique par la méthode de l'anastomose réno-carotidienne à 2 donneurs simultanés.
C.R. Soc. Biol. 107, 249; 1931.

126) BRULL L., BAR D.L., MARSON F.G. - Auto and homotransplanted kidney grafted on the samedog : a functionnal comparison. Arch. Internat. Physiol. 64, 269; 1956.

127) BRUNCK H.J., NAGEL R. - Die Morphologie homolog transplantierte Nieren beim Hund unter medikamentöser Behandlung. Frank. Z. Path. 74, 46; 1964.

128) BUCHERL E.S. - Allgemeine problematik und derseitiger Stand der Organtransplantation. Lang. Arch. klin. Chir. 306, 5; 1964.

129) BULL G.M., METAXAR P. - The theory and application of clearance methods, for determining renal blood flow and lymph flow. Clin. Sci. 23, 515; 1962.

130) BURRMANN S.O. - The effects of irradiation upon the revascularization and survival of skin autografts. Surg. Gyn. Obst. 109, 683; 1959.

131) BURNELL J.N., THOMAS E.D., ANSELL J.S., CROSS H.E. - Observations on cross circulation in man. Am. J. Med. 38, 832; 1965.

132) BURNET F.M. - The clonal selection theory of acquired immunity. 1 vol. Vanderbilt University press Nashville 1959.

133) CALNE R.Y. - Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by purine analogues. Plastie Reconst. Surg. 24, 108; 1959.

134) CALNE R.Y. - The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercapto-purine. Lancet 1, 417; 1960.

135) CALNE R.Y. - Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by purine analogs. Transpl. Bull. 28, 65; 1961.

136) CALNE R.Y. - Observations on renal homotransplantation. Brit. J. Surg. 48, 384; 1961.

137) CALNE R.Y. - Biological factors in tissue transplantation. Proc. Royal Soc. Med. 56, 935; 1963.

138) CALNE R.Y. - Kidney transplantation. Biochem. Clin. 2 , 497; 1963.

139) CALNE R.Y. - Thymectomy in dogs with renal homografts treated with drugs.
Nature 199 , 388 ; 1963.

140) CALNE R.Y. - Renal transplantation.
1 vol. Arnold Ed. Londres 1963.

141) CALNE R.Y. - Renal transplantation in man : a review.
Brit. J. Surg. 51, 282 ; 1964.

142) CALNE R.Y. - Technical aspect of cadaveric renal transplantation.
Brit. J. Urol. 37, 285; 1965.

143) CALNE R.Y. - Supply and preservation of kidneys.
Brit. Med. J. 21, 166 ; 1965.

144) CALNE R.Y., ALEXANDRE G.P., MURRAY J.E. - A study of the effect of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 99 , 743; 1962.

145) CALNE R.Y., Mac GILLIVRAY J.B., LAUGHBRIDGE W., ZILVA J.F., LEVY A.J. - Renal transplantation in man. A report of 5 cases using cadaveric donors.
Brit. Med. J. 2, 645; 1963.

146) CALNE R.Y., MURRAY J.E. - Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by B.W. 57- 322.
Surg. Forum 12,118; 1961.

147) CALNE R.Y., PRYSE-DAVIS J., PEGG D.E., BROWN E.L. - Renal preservation by ice-cooling. An experimental study relating to kidney transplantation from cadavers.
Brit. Med. J. 2, 651; 1963.

148) CANNON J.A., LOBPREIS E.L., HERROLD G., FRANKENBERG H.L.- Experience with a new electromagnetic flowmeter for use in blood flow determinations in surgery.
Ann. Surg. 152, 635; 1960.

149) CANNON J.A., LONGMIRE W.P. - Studies of successful skin homografts in chicken.
Ann. Surg. 135, 60; 1952.

150) CANNON J.A., TERASAKI P., LONGMIRE W.P. - Studies of factors influencing induced tolerance to skin homografts in the chicken.
Ann. Surg. 146, 278; 1958.

151) CAPELLE W. - Uber Dauerresultate nach Gefäss und Organtransplantationen.
Zbl. Chir. 35, 1367; 1908.

152) CARREL A. - Transplantation of the kidney with implantation of the renal vessels in the aorta and vena cava.
Science 25, 740; 1907.

153) CARREL A. - Acute calcification of the arteries in a cat with transplanted kidneys.
Proc. N.Y. Path. Soc. 7, 199; 1907/1908.

154) CARREL A. - Transplantation in mass of the kidneys.
J. Exp. Med. 10, 97; 1908.

155) CARREL A. - Calcification of the arterial system in a cat with transplanted kidneys.
J. Exp. Med. 10, 276; 1908.

156) CARREL A. - Greffes expérimentales : rein et membre postérieur.
Bull. Soc. Chir. Paris, 34, 952; 1908.

157) CARREL A. - Nephrektomie und Reimplantation einer Niere.
Arch. Klin. Chir. 88, 379; 1909.

158) CARREL A. - Résultat éloigné d'une double néphrectomie et réimplantation d'un rein.
C.R. Soc. Biol. 66, 419; 1909.

159) CARREL A. - The ultimate results of double nephrectomy and reimplantation of one kidney.
J. Exp. Med. 14, 24; 1911.

160) CARREL A. - The transplantation of organs.
N.Y. Med. J. 99, 839; 1914.

161) CARREL A., GUTHRIE C.C. - Functions of a transplanted kidney.
Science 22, 473; 1905.

162) CARREL A. , GUTHRIE C.C. - Circulation et sécrétion d'un rein transplanté.
C.R. Soc. Biol. 59, 669; 1905.

163) CARREL A., GUTHRIE C.C. - Successful transplantation of both kidneys from a dog into a bitch with removal of both normal kidneys from the latter.
Science 23, 394; 1906.

164) CARREL A., GUTHRIE C.C. - Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney.
J. Amer. Med. As. 47, 1648; 1906.

165) CARREL A., GUTHRIE C.C. - Transplantation of blood vessels and organs.
Brit. Med. J. 2, 1796; 1906.

166) CASEY A.E. - Experimental enhancement of malignancy in the Brown-Pearce rabbit tumor.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 29, 816; 1932.

167) CASSIE G.F., COUCH M.P., DAMMIN G.J., MURRAY J.E. - Normothermic perfusion and reimplantation of the excised dog kidney.
Surg. Gyn. Obst. 109, 721; 1959.

168) CASTERMANS A. - Etude des antigènes de transplantation présents dans les cellules spléniques et thymiques.
1 vol. Maloine ed. 1962.

169) CASTERMANS A. - Reevaluation of a pretreatment given to adult animals to modify their responsiveness to skin homografts.
Transpl. Bull. 5, 381; 1958.

170) CHAVE Z C.M. - A technique for experimental cannulation of the renal testicular and cardiac lymphatics.
Surgery 59, 421; 1966.

171) CHIBA C. - Studies on transplanted heart. Its metabolism and histology.
J. Exp. Med. 115, 853; 1962.

172) CHOBANIAN A.V., BURROWS B.A., HOLLANDER W. - Body fluid and electrolyte composition in arterial hypertension : Studies in mineral corticoïd hypertension.
J. Clin. Invest. 40, 416; 1961.

173) CIER J.F., FROMENT A. - Le sodium dans les hypertensions artérielles expérimentales.
Path. Biol. 13, 1052; 1965.

174) CIER J.F., MANLARD C., SITE J. - La pénétration intracellulaire du sodium dans l'hypertension expérimentale chez le rat
Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. 9, 1053; 1964.

175) CIER J.F., CHAMBON R., RIGAUD E. - La pénétration intracellulaire du sodium dans l'hypertension artérielle à desoxycorticostérone chez le rat.
C.R. Soc. Biol. 153, 1392; 1959.

176) CLAMAN M., BALFOUR J., FORBES D. - Survival of homologous transplants of neonatal kidneys in dogs.
Surg. Gyn. Obst. 116, 227; 1963.

177) CLARKE D.A., ELION G.B., HITCHINGS G.H., STOCK C.C. - Structure activity relationships among purines related to 6- mercapto-purine.
Cancer Res. 18, 445; 1958.

178) CLEVELAND R.J., LEE H.M., PROUT G.R., HUME D.M. - Preservation of the cadaver kidney for renal homotransplantation in man.
Surg. Gyn. Obst. 119, 991; 1964.

179) COCKETT A.T., CLAY J.R., NAKAMURA R.M. - Renal homotransplantation : combined effect of B.W. 57 322, nitrogen mustard and whole blood transfusion in homografted dogs.
Amer. J. Surg. 29, 724; 1963.

180) COHN R., KOUNTZ S. - Relationship of blood flow in the kidney to the homograft reaction.
Am. J. Surg. 108, 245; 1964.

181) COHN R., OBERSELMAN H., YOUNG H., HOLMAN H. - A successful case of homotransplantation of the kidneys between identical twins.
Amer. J. Surg. 102, 344; 1961.

182) COHN R., ANDERSON W., ARENA S., IBACH P. - Gaz diffusion technique for measurement of renal blood flow with special reference to the intact anuric subject.
J. Appl. physiol. 5, 683; 1953.

183) COHEN M.W., THORBECKE G.J., HOCHWALD G.M., JACOBSON E.B. - Induction of graft -versus-host reaction in new born mice by injection of new born or adult homologous thymus cell.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 114, 242; 1963.

184) COLLINS J.J., WILSON R.E. - Functional evaluation of human kidney transplants with renograms.
Ann. Surg. 161, 428; 1965.

185) COLLINS J.J., PIZAK L.F., TAM VAKO POULOS S.K., WILSON R.E. - Serial renograms after kidney transplantation in man.
Surg. Forum 14, 217; 1963.

186) CONVERSE J.M., BALLANTYNE D.L., WOISKY J. - The vascularization of skin homografts and transplantation immunity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 73; 693, 1958.

187) CONVERSE J.M., FILLER M., BALLANTYNE D.L. - Vascularization of split thickness skin autografts in the rat.
Transplantation 3, 22; 1965.

188) CONVERSE J.M., RAPAPORT F.J. - The vascularization of skin autografts and homografts : an experimental study in man.
Ann.Surg. 143, 3; 1956

189) CONVERSE J.M., SIEGAL W.H., BALLANTYNE D.L. - Studies in antigenic overloading with massive skin homografts in rats.
Plast. Reconst. Surg. 31, 9; 1963.

190) CONWAY H., GRIFFITH B.H., SHANNON J.E., FINDLAY A. - Pulsatile activity in total transplantation of fetal mouse hearts.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 73, 542; 1958.

191) CONWAY H., JOSLIN D., REES T.D., STARK R.B. - Morphologic changes observed in homologous skin grafts.
Plastic Reconst. Surg. 9, 557; 1952.

192) CONWAY H., STARK R.B., JOSLIN D. - Observations on the development of circulation in skin grafts.
Plastic Reconst. Surg. 8, 312; 1952.

193) COPPOLA E.C., DE JODE L.R., HOWARD J.M. - Studies of homotransplantation of the kidney in dogs treated with an experimental cancer chemotherapeutic agent (A B 103).
Surg. Gyn. Obst. 115, 80; 1962.

194) COSIMI A.B., RECKLER J.M., WADDELL W.R. - Metabolic studies on renal homografts patients.
J. Surg. Res. 5, 346; 1965.

195) COUNCE S., SMITH P., BAITH R., SNELL G.D. - Strong and weak histocompatibility gene differences in mice : and their role in the rejection of homografts of tumors and skin.
Ann. Surg. 144, 198; 1956.

196) COUCH N.P., LUCK R.J., TAKACS F.J., HARRISON J.H., MURRAY J.E. The protective effect of hypothermia in kidneys transplanted from living donors.
Surg. Gyn. Obst. 121, 1085; 1965.

197) COUCH N.P., Mac BRIDGE R.A., DAMMIN G.J., MURRAY J.E. - Observation on the nature of the enlargement, the regeneration of the nerves and the function of the canine renal autograft.
Brit. J. Exp. Pathol. 42, 106; 1961.

198) COUCH N.P., CASSIE G.P., MURRAY J.E. - Survival of the excised dog kidney perfused in a pump oxygenator system.
Surgery 44, 666; 1958.

199) COUCH N.P., CURRAN W.J., MOORE F.D. - The use of cadaver tissues in transplantation.
New Engl. J. Med. 271, 691; 1964.

200) COTIN B.I., SHAPIROFF B.G. - Ligation of the thoracic duct and the posthemorragie plasma protein level.
Surg. Gyn. Obst. 79, 37 ; 1944.

201) CRAMER L.M., HINSHAW J.R., SPAR I.L. - Caproic acid analogs to prolong survival of skin homografts.
Surg. Forum 15, 479; 1964.

202) CREE I.C., HALLENBECK G.A., SHORTER R.G. - Ineffectiveness of aminochlorambucil in delaying rejection of canine renal homografts.
Transplantation 3, 451, 1965.

203) CREECH O, DE BAKEY M.F., MORRIS G.C., MOYER J.M. - Experimental and clinical observations on the effect of renal ischemia.
Surgery 40, 129; 1956.

204) CRONKITE E.P., CHANANA A.D., SCHNAPPAVF H. - Extracorporeal irradiation of blood and lymph in animals.
New England Med. J. 272, 456; 1965.

205) CROSNIER J. - Six tentatives d'homotransplantation rénale chez l'homme après irradiation du receveur.
Rev. Lyon. Méd. 11, 789; 1962.

206) CROSNIER J., DUCROT H., JUNGERS P. - Influence de la transplantation rénale sur la tension artérielle. Données cliniques et expérimentales.
in " Actualités Médicales Récentes ". 1 vol. 1964. Expan - sion ed. Paris, p. 195.

207) CROSNIER J., REVEILLAUD R.J. - Les tentatives de transplantation à partir du rein du cadavre et du rein de singe.
in " Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker ". 1 vol. 1965, Flammarion Ed. Paris, p. 124.

208) CRUMMY A.B., ATKINSON R.J., DAVES M.L. - An analysis of the aorto renal angiograms of 6 prospective renal donors.
Radiology 84, 683; 1965.

209) CUKIER J., DORMONT J. ZMERLI S., AUVERT J. - Autotransplantation rénale chez le chien après conservation prolongée à basse température. Etude histologique et fonctionnelle.
J. Urol. 70, 867; 1964.

210) CZITOBER H., GOLLERKERI M., MITUS W.J., DAMESHEK W. - Characterization of immunologically competent cells in the peripheral blood.
8 e Congrès Européen d'Hématologie - 1961 -

211) DALTON M.L., MOSLEY E.C., WOODWARK K.E., BARILA J.G. - The effect of pulsatile flow on renal blood flow during extracorporeal surgery.
J. Surg. Res. 5, 127; 1965.

212) DAMMIN G.J., COUCH N.P., MURRAY J.E. - Prolonged survival of skin homografts in uremic patients.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 64, 967; 1957.

213) DANIEL P.M., PEABODY C.N., PRICHARD M.L. - Observations on the circulation through the cortex and the medulla of the kidney.
Quart. J. Exp. Med. 36, 199; 1951.

214) DANIEL P.M., PEABODY C.N., PRICHARD M.L. - Renal cortical ischemia with maintained medullary circulation.
J. Physiol. 115, 27: 1951.

215) DARMADY E.M., OFFER J.M., STRANACK F. - Study of renal vessels by microdissection in human transplantation.
Brit. Med. J. 2, 976; 1964.

216) DARMADY E.M., DEMPSTER W.J., STRANACK F. - Evolution of interstitial and tubular changes in homotransplanted kidneys.
J. Path. Bact. 70, 225; 1955.

217) DEALY J.B., DAMMIN G.J., MURRAY J.E., MERRILL J.P. - Total body irradiation in man : tissue patterns observed in attempts to increase receptivity of renal homografts.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 87, 572; 1960.

218) DECASTELLO A. - Uber experimentelle Nierentransplantation.
Wien. Klin. Wschr. 15, 317; 1902.

219) DEDERER C. - Successful experimental homotransplantation of the kidney and the ovary.
Surg. Gyn. Obst. 31, 45; 1920.

220) DEDERER C. - Autrotransplantation of the kidney.
J. Amer. Med. Ass. 73, 1836; 1919.

221) DEDERER C. - Studies in the transplantation of whole organs. Autotransplant of the left kidney to the neck with right nephrectomy in the dog.
J. Amer. Med. Ass. 70, 6; 1918.

222) DEFALCO A.J., MUNDTH E.D., BRETTSCHNEIDER L., JACOBSON Y.C. Mac CLENATHAN J.E. - A possible explanation for transplantation anuria.
Surg. Gyn. Obst. 120, 748; 1965.

223) DEMARCHIN P., DIVRY A., DUMONT L. - Influence de la cortisone sur le débit veineux de reins transplantés chez le chien. C.R.Soc. Biol. 145, 1267, 1951.

224) DEMPSTER W.J. - Observation on the behaviour of the trans - planted kidney in dogs. Ann. Roy.Col. Surg. 7, 275; 1950.

225) DEMPSTER W.J. - Problems involved in the homotransplantation of tissues with particular reference to skin. Brit. Med. J. 2, 1041; 1951.

226) DEMPSTER W.J. - Kidney homotransplantation. Brit. J. Surg. 40, 447, 1953.

227) DEMPSTER W.J. - The relationship between the antigens of skin and kidney of the dog. Brit. J. Plast. Surg. 5, 228; 1953.

228) DEMPSTER W.J. - The anurias following transplantation of kidneys. Acta Med. Scand. 148 ; 91, 1954.

229) DEMPSTER W.J. - A consideration of the cause of the functionnal arrest of homotransplanted kidneys. Brit. J. Urol. 27, 66; 1955.

230) DEMPSTER W.J. - The effect of hypertonic infusions on glomerular filtration rate and glucose reabsorption in the kidney of the dog. J. Physiol. 132, 213; 1956.

231) DEMPSTER W.J. - The natural history of the transplanted kidney in " Proc. Renal Ass. 1961 ".

232) DEMPSTER W.J. - Etude expérimentale de la transplantation de rein. in " La greffe ". 1 vol. Masson Ed. Paris 1961, p. 236.

233) DEMPSTER W.J. - Quelques complications résultant de la transplantation rénale chez l'homme. Acta Chir. Belg. 61, 34 ; 1962.

234) DEMPSTER W.J. - The effects of cortisone on the homotransplanted kidney. Arch. Internat. Pharm. 95, 253; 1963.

235) DEMPSTER W.J. - Reassessment of the anurias after kidney transplantation. Brit. Med. J. 1, 1697; 1963.

236) DEMPSTER W.J. - Vascular lesions in homotransplanted kidneys.
Urologia 31 , 499; 1964.

237) DEMPSTER W.J., CALMAN J.S., KULATILAKE A.E. - Time of antigen release from homografts.
Brit. Med. 23, 5322; 1963.

238) DEMPSTER W.J., HARRISON C.V., SHACKMAN R. - Rejection processes in human homotransplanted kidneys.
Brit. Med. J. 2, 969; 1964.

239) DEMPSTER W.J., JOEKES A.M. - Diuresis and antidiuresis in kidneys autotransplanted to the neck of dogs.
Quart. J. Exper. Physiol. 38, 11; 1953.

240) DEMPSTER W.J., JOEKES A.M. - Functionnal studies of the kidney autotransplanted to the neck of dogs.
Acta Med. Scand. 147, 99; 1953.

241) DEMPSTER W.J., JOEKES A.M. - Emotionnal antidiuresis in the autotransplanted kidney.
J. Physiol. 128, 122; 1955.

242) DEMPSTER W.J., JOEKES A.M., OECONOMOS N. The function of kidneys autotransplanted to the iliac vessels.
Ann. Roy. Col. Surg. 16, 324; 1955.

243) DEMPSTER W.J., KOUNTZ S.L., JOVANIC M. - Simple kidney storage technique.
Brit. Med. J. 1, 407; 1964.

244) DEMPSTER W.J., LENNOX B., BOAG J.W. - Prolongation of survival of skin homotransplants in the rabbit by irradiation of the host.
Brit. J. Exp. Path. 31,670; 1950.

245) DEMPSTER W.J., WILLIAMS M.A. - Cellular infiltration in homotransplanted kidneys.
Brit. Med. J. 5322, 20 ; 1963.

246) DENISON A.B., SPENCER H.P., GREEN H.D. - A square wawe electromagnetic flowmeter for application to intact blood vessels.
Circulation Res. 3, 39; 1955.

247) DESSAULLES E.F. - Etude de la sensibilité du rat à l'action pressive de l'angiotensine.
Thèse Médecine, Strasbourg, 1966.

248) DIBBEL D.G., KOUNTZ S.L., PLOEG C., LAUB D.R., COHN R. - Serial changes in glomerular filtration during rejection of the allografted dog kidney.
Surg. Gyn. Obst. 122, 573; 1966.

249) DICKER E. - Un rein en voie d'autolyse donne naissance à des produits hypertenseurs.
C.R. Soc. Biol. 126, 88; 1937.

250) DJADJA , BOLLACK C. FONTAINE R. - Etude macroscopique,histologique et biochimique comparée des autogreffes cutanées fraîches et conservées au froid à -30 et - 70 chez le lapin.
Lyon Chir. 57, 40; 1961.

251) DOOREMAAL J.C. (Van) - Die Entwickelung der in fremden Grund versetzten lebenden Gewebe.
Arch. Opht. 19, 1293; 1873.

252) DORMONT J. - Perspectives actuelles de la transplantation rénale chez l'homme.
in " Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker " - 1 vol. Flammarion Ed. Paris, 1963, p. 267.

253) DORMONT J., WELLS J.P. - Homotransplantation rénale chez l'homme.
in " Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker " - 1 vol. Flammarion Ed. Paris, 1963, p. 267.

254) DOSSETOR J.B., GAULT M.H., OLIVER J.A., INGLIS F.G. - Cadaver renal homotransplants.
Canad. Med. Ass. 91, 733; 1964.

255) DRAGSTEDT L.R., DRAGSTEDT C.A. - A simplified technic for studying the secretion of lymph.
J. Lab. Clin. Med. 13, 654; 1927.

256) DRINKER C.K. - The functionnal significance of the lymphatic system.
The Harvey Lectures , 1 vol. 1938.
Williams et Wilkins Ed.

257) DUBOST C., OECONOMOS N., VAYSSE J., HAMBURGER J., MILLIEZ P. LEBRIGAND R. - Note préliminaire sur l'étude des fonctions rénales de rein greffé chez l'homme.
Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris, 67, 105; 1951.

258) DUCROT H., JUNGERS P., FUNCK-BRENTANO J.L., PERRIN D., CROSNIER J., HAMBURGER J. - L'action de la transplantation rénale humaine sur l'hypertension artérielle humaine.
in " Club International sur l'Hypertension artérielle ". 1ère Réunion Paris 1965; Expansion ed. 1966, p. 208.

259) DUCROT H., JUNGERS P., FUNCK-BRENTANO J.L., PERRIN D., CROSNIER J., HAMBURGER J. - La correction de l'hypertension artérielle par la transplantation rénale chez l'homme.
Path. Biol. 13, 1070; 1965.

260) DUMONT L. - Contributions à l'étude de l'hypertension artérielle par ischémie rénale.
Thèse Liège, 1946, Thone ed.

261) DUMONT L. - Influence de la transplantation d'un rein ischémié depuis près de trois ans sur la pression artérielle d'un chien perfuseur.
Arch. Internat. Pharmacodyn. 77, 226; 1948.

262) DUMONT A.E., MAYER D.J., MULHOLLAND J.H. - Suppression of immunologic activity by diversion of thoracic duct lymph.
Ann. Surg. 160, 373; 1964.

263) DUNEA G., HAZARD J.B., KOLFF W.J. - Vascular changes in renal homografts.
J. Amer. Med. Ass. 190, 199; 1964.

264) DUNEA G., NAKAMOTO S., STRAFFON R.A., FIGUEROA J.E. - Renal homotransplantation in 24 patients.
Brit. Med.J.1, 7; 1965.

265)
DUNPHY J.E., JACOB S. - Significance of autologous organ transplantation in the approach of homotransplantation.
Ann. Surg. 151, 760; 1960.

266) DUNSFORD L., BOWLEY C.C., HUTCHINSON A.M., THOMPSON J.S., SANGER R., RAU R.R. - A human blood groupe chimera.
Brit. Med. J. 2, 80; 1953.

267) DUSTAN H.P., PAGE I. - Some factors in renal and renoprival hypertension.
J. Lab. Clin. Med. 64, 948; 1964.

268) EDGERTON M.T., PETERSON H.A., EDGERTON P.J. - The homograft rejection mechanism.
Arch. Surg. 74, 238; 1957.

269) EDWARDS E.C., MAHER F.T., GRINDLAY J.H. - Recovery of the kidney in the dog following severe renal ischemia.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic. 33, 19; 1958.

270) EGDAHL R.H. - Physiological basis of uncontrolled cross circulation in dogs.
Am. J. Physiol. 182, 454; 1955.

271) EGDAHL R.H. - Transplantation of tissue.
Surg. Gyn. Obst. 120, 287; 1965.

272) EGDAHL R.H., BEAN D., VARCO R.L. - Studies on cross circulation in rabbits with second set skin homografts.
Plastic Reconst. Surg. 24 , 108; 1959.

273) EGDAHL R.H., HUME D.M. - Clinical and experimental studies on organ transplantation.
Surg. Forum 6, 423; 1955.

274) EGDAHL R.H., HUME D.M. - Immunological studies in renal homotransplantation.
Surg. Gyn. Obst. 102, 450; 1956.

275) EGDAHL R.J., HUME D.M. - Studies on kidney homotransplant rejection using cross circulation technique.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 64, 950; 1957.

276) EIKEN O., NABSETH D.C., MAYER R.F., DETERLING R.A. - Limb retransplantation.
Arch. Surg. 88, 48; 1964.

277) ELION G.B., BIEBER S., HITCHINGS G.H. - The fate of 6 mercapto-purine in man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 60, 297; 1954.

278) ELION G.B., CALLAHAN S., BIEBER S., HITCHINGS G.H., RUNDLES R.W. - A summary of investigations with 6-1 methyl-4-nitro-5-imidazolyl thiopurine (B.W. 57.322).
Cancer Chemoth. Rep. 14, 93; 1961.

279) ELION G.B., CALLAHAN S., HITCHINGS G.H. , RUNDLES R.W. - The metabolism of 2 amino-6-1-methyl-4nitro-5-imidazolyl thiopurine (B.W. 57.323) in man.
Cancer Chemoth. Rep. 8, 36; 1960.

280) ELKINTON J.R. - Moral problems in the use of borrowed organs, artificial and transplanted.
Ann. Inter. Med. 61, 309; 1964.

281) ENDES P., DEUE NYI I., GAMBA S. - The behaviour of granular cells of the juxta-glomerular apparatus in transplanted kidney tissue.
Virchow Arch. Path. Anat. 336, 485; 1963.

282) FABER L.P., PERREIRA A.L., PEUSNER P.H., BEATTIE E.J. - The immediate and long term physiologic function of bilateral reimplanted lungs.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 50, 761; 1965.

283) FAGRAEUS A. - Antibody production in relation to the developpment of plasma cells.
Acta Med. Scand. 1948, suppl. 1, 204.

284) FASCIOLO J.C. - Accion del rinon sano sobre la hipertension arterial par isquemia renal.
Rev. Soc. Anq. Biol. 14, 15, 1938.

285) FASCIOLO J.C., HOUSSAY B.A., TAQUINI A.C. - The blood pressure raising secretion of ischaemic kidneys.
J. Physiol. 94, 281; 1938.

286) FAVOUR C.B., MURRAY J.E., WEMYSS C.T., COLODNEY A., MILLER B.F. - Serum complement levels in dogs undergoing kidney homotransplantation.
Proc. Soc. Exp. Biol. 83, 352; 1953.

287) FEFER A., DAVIS W.C. - Induction of homograft tolerance in adult mice by sublethal X - ray irradiation and injection of homologous spleen cells.
Transplantation 1, 75; 1963.

288) FELTON L.D., KAUFFMAN G., PRESCOTT B., OTTINGER B. - Studies on the mecanism of the immunological paralysis induced in mice by pneumocoecal polysaccharides.
J. Immunol. 74, 17 ; 1955.

289) FERRIOLI V., FRANCOIS B., TRAEGER J. - La mesure des liquides extracellulaires par le brome 82.
Path. Biol. 14, 283; 1966.

290) FIGUEROA J.E., NAKAMOTO S., POUTASSE E.F., KOLFF W.J. - Renal homotransplantation in man.
Ann. Int. Med. 61, 188; 1964.

291) FIRROR W.M. - Experiments in cross circulation.
Am. J. Physiol. 96, 146; 1930.

292) FISHER E.R., FISHER B. - Investigation of rejection of canine renal homotransplantation by fluorescent antibody technic.
Proc. Soc. Exp. Biol. 101, 259; 1959.

293) FISHER E.R., FISHER B. - Observations concerning spleen homotransplantation in normal and irradiated animals.
Surg. Gyn. Obst. 112, 455; 1961.

294) FISHER E.R., FISHER B. - Tissue transplantation and the reticulo-endothelial system.
Transplantation 2, 228; 1964.

295) FISHER E.R., FISHER B., LEE S., SAKAY A. - Renal homotransplantation in neonatal thymectomized puppies.
Transplantation 3, 49; 1965.

296) FLORESCO N. - Transplantation des organes. Conditions anatomiques et techniques de la transplantation du rein.
J. Physiol. Path. Gén. 7, 27; 1905.

297) FONTAINE J.L. - L'ischémie rénale, cause possible de l'anurie de l'allotransplant primaire non modifié.
Communication au Colloque de Chirurgie Expérimentale. Nancy, février 1966.

298) FONTAINE J.L. - Morphologie du rein autotransplanté dans la fosse iliaque chez le chien.
C.R. Soc. Biol. (sous presse).

299) FONTAINE J.L., GANGLOFF J.M. - La suture des vaisseaux et autres canaux de petit calibre à l'aide d'agrafes métalliques de fabrication soviétique.
J. Chir. 88, 137; 1964.

300) FONTAINE J.L.,GANGLOFF J.M., MACK G., SUHLER A., FOUCHER E. WUYTS J.L. - Fonctionnement du rein autotransplanté dans la fosse iliaque chez le chien.
C.R. Soc. Biol. 159, 2508; 1965.

301) FONTAINE J.L., JURASCHECK F., VELLY J., SCHWARTZ J. - Rénine plasmatique et hypertension artérielle.
Communication du 15e Congrès de la Soc. Europ. de Chir. Cardio-vasculaire, Amsterdam, juin 1966 (sous presse).

302) FONTAINE J.L., JURASCHECK F., WUYTS J.L., MACK G., DESSAULLES E., BLOCH R. - Influence de la greffe de rein sur l'hypertension artérielle expérimentale du chien.
Path. Biol. (sous presse).

303) FONTAINE J.L., MACK, G., WUYTS J.L., FOUCHER E. - Le débit sanguin rénal au cours des homotransplantations rénales expérimenrales chez le chien.
Communication au 67e Congrès Franç. de Chirurgie, Paris, septembre 1965.

304) FONTAINE J.L., WUYTS J.L., MACK G., JURASCHECK F., FOUCHER E. PIETRI J., SUHLER A. - Le débit sanguin au cours des auto- et homotransplantations rénales expérimentales chez le chien.
Path. Biol. 14, 332; 1966.

305) FONTAINE J.L., WUYTS J.L., MACK G., JURASCHECK F., FOUCHER E. DAYEH S. - La suture mécanique des petits vaisseaux à l'aide de l'instrument soviétique ASC 4 et de l'appareil de NAKAYAMA. Comparaison des résultats expérimentaux obtenus chez le chien.
Ann. Chir. 19, 1089; 1965.

306) FONTAINE R. - Le traitement chirurgical de l'hypertension artérielle.
1 vol. Expansion Ed. Paris, 1952.

307) FOWLER R., WEST C.D. - Evidence against the graft-versus host hypothesis in renal transplantation.
Transplant.Bull. 26, 133; 1960.

308) FOWLER R., WEST C.D., - FURTHER evidence against the graft versus host hypothesis in renal transplantation.
Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci. 39, 537; 1961.

309) FOX M. - Suppression of tissue immunity by cyclophosphamidé.
Transplantation 2, 475; 1964.

310) FRANCOIS B. - Le sodium échangeable et la composition corporelle hydrominérale au cours de l'hypertension artérielle humaine.
Path. Biol. 13, 1077, 1965.

311) FRANCOIS B.- Méthodes et réseaux de référence en composition corporelle.
Path. Biol. 14, 273; 1966.

312) FRANKLIN K.J.,-The renal circulation.
Proc. Roy. Soc. Med. 43, 467; 1950.

313) FREY S. - Zur Autotransplantation der Niere.
Beitr. Klin. Chir. 152, 299; 1931.

314) FRIEDMAN E.A., RETAN J.W., MARSHALL D.C., HENRY L., MERRILL J.P. - Accelerated skin graft rejection in humans preimmunised with homologous peripheral leukocytes.
J. Clin. Invest. 40, 2162; 1962.

315) FRIEDMAN S.M., FRIEDMAN C.L., NAKASHIMA M. - Effect of angiotonin on the distribution of water, sodium and potassium in the rat.
Nature 180, 194; 1957.

316) FUNCK-BRENTANO J.L., CHAUMONT P., PERRIN D., ZINGRAFF J., VANTELON J. - Traitement de l'urémie chronique par hémodialyses répétées.
in " Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker ". 1 vol. Flammarion, ed. Paris, 1965, p. 43.

317) GALLE P., MONTERA H. (De) - Examen au microscope électronique de cellules infiltrant le tissu interstitiel d' un homotransplant rénal humain.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 7, 740; 1962.

318) GARVEY S., CAMPBELL D.H. - The relation of circulating antibody concentration to localization of labeled S_{35} antigen.
J. Immunol. 72, 131; 1954.

319) GAZET J.C., Mac KIBBIN B. - Effect of parenteral heterologous albumin on transplanted tumors in mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115, 740; 1964.

320) GEER W.A., DRAGSTEDT L.R. - Studies on renal hypertension the effect of deviating urine into the blood Stream and intestine of dogs.
Ann. Surg. 108, 263; 1938.

321) GENEST J., CHAMPLAIN J. (De), BOUCHER R., VEYRAT R.,KOIW E. Les relations physiologiques entre le système rénine-angiotensine et l'aldostérone.
Path. Biol. 13, 1024; 1965.

322) GEIGER W.B. - Protease activation in immune reactions.
J. Immunol. 68, 11; 1952.

323) GETTLER D.T., SCHLOERB P.R., COLIP F.M. - The effect of kidney hypothermia on renal tolerance to ischemia.
Surg. Gyn. Obst. 112, 559; 1961.

324) GINN H.E., UNGER A.M., HUME D.M., SCHILLING J.A. - Human renal transplantation an investigation of the functionnal status of denervated kydney after successful homotransplantation in identical twins.
J. Lab. Clin. Med. 56, 1; 1960.

325) GITLIN D., MERLER E .- A comparison of the peptides released from related rabbit antibodies by enzymatic hydrolysis.
J. Exp. Med. 114 , 217; 1961.

326) GLASSOCK R.J., MAXWELL M.H., GOODWIN W.E., KAUFMAN J., GOLDMAN R. - Inhibition of renal homograft rejection in man by corticosteroides.
West. Soc. Clin. Res. 10, 123; 1962.

327) GLEASON R.E., FANGUY R.C. - The relationship of blood groups to skin graft survival in chickens.
Transplantation 2, 509; 1964.

328) GLENN F.C., CHILD G., HEUER G.J. - Production of hypertension by constricting the artery of a single transplanted kidney.
Ann. Surg. 106, 848; 1937.

329) GLENN F.C., CHILD G., HEUER G.J. - Hypertension experimentally produced by constricting artery of a single transplanted kidney. Additional observations.
Ann. Surg. 107, 618; 1938.

330) GLENN W.W., CRESSON S.L., BAUER F.X., GOLDSTEIN F., HOFFMANN O., HEALEY J.E. - Experimental thoracic duct fistula.
Surg. Gyn. Obst. 89, 200; 1949.

331) GOLDBLATT H. - Renal origin of hypertension.
Physiol. Rev. 27, 120, 1947.

332) GOLDSMITHS K.L. - Donor selection and compatibility testing.
Brit. Med. J. 21, 162; 1965.

333) GOMBOS A., JACINA J., TISCHLER V. - Unlimited survival of homologous kydney grafts in dogs.
Plastie Reconst. Surg. 28, 441; 1961.

334) GOMEZ A., HOOBLER S.W. - Mechanism of the antihypertensine action of kidney transplants. Further observations.
Circulation 86, 722; 1962.

335) GOMEZ A., HOOBLER S.W., BLAQUIER P. - Effect of addition and removal of a kidney transplant in renal and adrenocortical hypertensive rats.
Circ. Res. 8, 464; 1960.

336) GONICK P. - Fetal renal homotransplants.
Surg. Forum 13, 493; 1962.

337) GONZALEZ E.E., NATHAN P., MILLER B.F. - Method for transplantation of rat kidney.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 99, 795; 1962.

338) GOOD R.A., VARCO R.L. - Studies in a-gamma globulinemia. Successful homograft of skin in a child with an-a- gamma globulinemia.
J. Amer. Med. Ass. 157, 713; 1955.

339) GOODMANN M., GREENSPON I.A., KRAKOWER C.A. - The antigenic composition of the various anatomic structures of the canine kidney.
J. Immunol. 76, 96; 1955.

340) GOODWIN W.E. - The present status of renal transplantation. in " Year Book of Urol. " Scott Ed. 1962 -1963.

341) GOODWIN W.E., KAUFMAN J.J., MIMS M.M., TURNER R.D., GLASSOCK R., GOLDMAN R., MAXWELL M.M. - Human renal transplantation. Clinical experience with 6 cases of renal homotransplantation.
J. Urol. 89, 13; 1963.

342) GOODWIN W.E., MIMS M.M., KAUFMAN J.J., TURNER R.D., GOLDMAN R., BONNEY W. - Human renal transplantation. A successful case of homotransplantation of the kidney between identical twins.
Calif. Med. J. 97, 8; 1962.

343) GOORMAGHTIGH N. - La fonction endocrine des artérioles rénales.
1 vol. Fonteyn ed. Louvain, 1942.

344) GOORMAGHTIGH N. - L'appareil neuro-myo-artériel juxta-glomérulaire du rein.
C.R.Soc. Biol. 124, 293; 1936.

345) GORDON L.A., RICHARDS V. - The use of homotransplants in the therapy of uremia.
Surgery 42, 163 ; 1957.

346) GORER P.A. - Quelques variations dans la réponse à l'homogreffe tumorale chez la souris.
in " La Biologie des Homogreffes ". 1 vol. CNRS ed. Paris, 1957, p. 243.

347) GORER P.A. - Some recent data on the H_2 system of mice.
in " Biological problems of grafting ".
1 vol. Blackwell ed. Oxford 1959, p. 25.

348) GORER P.A., BOYSE E.A. - Some reactions observed with transplanted reticulo-endothelial cells in mice.
in " Biological problems of grafting ". 1 vol. Blackwell ed. Oxford 1959, p. 193.

349) GOVAERTS A. - Cellular antibodies in kidney homotransplantation.
J. Immunol. 85, 516; 1960.

350) GOVAERTS A. - Tissue culture in the investigation of transplantation antibodies.
in " Immunological Methods ". 1 vol. Blackwell ed. Oxford 1964, p. 225.

351) GOVAERTS A. - Les anticorps de transplantation.
1 vol. Maloine ed. Paris, 1964.

352) GOVAERTS P., MULLER P. - Hypertension obtenue en intercalant un rein normal dans la circulation d'un chien néphrectomisé.
C.R. Soc. Biol. 131, 1311; 1939.

353) GOWANS J.L. - The effect of continuous reinfusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of unaesthetized rats.
Brit. J. Exp. Path. 38, 67; 1957.

354) GOWANS J.L. - The role of lymphocytes in the destruction of homografts.
Brit. Med. J. 21, 106; 1965.

355) GOWLAND G. - Induction of transplantation tolerance in adult animals.
Brit. Med. J. 21, 123; 1965.

356) GRAY J.G., RUSSELL P.S. - Donor selection in human organ transplantation : a possible Screening test.
Lancet 2, 863; 1963.

357) GRIFFITHS C.O., CRIKELAIR G.F. - Isoimmunisation following skin homografting in man.
Nature 193, 186; 1962.

358) GRILLO H.C., Mac KAHN Ch. F. - The acceptance and evolution of dermal homografts freedof viable cells.
Transplantation 2, 48; 1964.

359) GRINDLAY J.H., CAIN J.C., BOLLMANN J.L., MANN F.C. - Lymph fistulas in trained dogs.
Surgery 27, 152; 1950.

360) GROLLMAN A. - Antihypertensive and pressor agents of renal origin.
Canad. Med. Ass. 90, 258; 1964.

361) GROLLMAN A. - The humoral role of the kidney in hypertension.
in " Club International sur l'hypertension artérielle ". 1ère Réunion, Paris 1965. 1 vol. Expansion ed. 1966,169.

362) GROLLMAN A. - The water and electrolytes content of the tissues in hypertension.
Circul. Res. 2, 541; 1954.

363) GROLLMAN A. - Simplified procedure for inducting chronic renal hypertension in the mammal.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 102; 1941.

364) GROLLMAN A., HARRISON T.R., WILLIAMS J.R. - Mechanism of experimental renal hypertension in the rat. Relative significance of pressor and antipressor factors.
Am. J. Physiol. 139, 293; 1943.

365) GROLLMAN A., MUIRHEAD E.E., VANATTA J. - Role of the kidney in pathogenesis of hypertension as determined by a study of bilateral nephrectomy and other procedures on the blood pressure of the dog.
Am. J. Physiol. 157, 21; 1949.

366) GUEDON J. - Hémodynamique rénale.
Coeur et Med. Int. 1, 453; 1961.

367) HAGER E.B., BURNS R.O., CARTER R.D., MERRILL J.P. - Lésions produced in homografted kidney by prior imminunization with donor platelets.
Fed. Proc. 21, 37; 1962.

368) HAGER E.B., DUPUY M.P., WALLACH D.F. - Immunologic suicide and studies on the role of antibody and complement in canine kidney homograft rejection.
Ann. N.Y., Acad. Sci. 120, 558; 1964.

369) HAGIHARA P., ABSOLON K.B. - Experimental studies on homologous heterotopic liver transplantation.
Surg. Gyn. Obst. 119, 1297; 1964.

370) HAHN P.F., HOLT W.S., DANLEY D.A., MOOTRY P.J. - Effects of protein defficiency and massive internal irradiation of R.E. System on antibody reaction in kidney homotransplantation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 73, 745; 1958.

371) HALASZ N.A. - Enhancement of skin homografts in dogs.
J. Surg. Res. 3, 503; 1963.

372) HALASZ N.A., MARSHALL J.O., ORLOFF M.J. - Different effects of antigen pretreatment on allogenic skin and organ transplants.
Transplantation 2, 547; 1964.

373) HALASZ N.A., MARSHALL J.O., HIROSE F. - Increased survival of renal homografts in dogs after injection of graft donor blood.
Transplantation 2, 453; 1964.

374) HALASZ N.A., ORLOFF M.J. - Enhancement of kidney homografts.
Surg. For. 14, 206; 1963.

375) HAMBURGER J. - Recherches sur la transplantation rénale.
in " 1er Congrès International de Néphrologie ".
Genève, 1960 p. 492.

376) HAMBURGER J. - Problèmes actuels de la transplantation rénale chez l'homme.
" in Acquisitions Médicales Récentes ". Flammarion ed. Paris, 1960.

377) HAMBURGER J. - Réflexions sur la transplantation du rein chez l'homme.
Bruxelles Méd. 40, 1405, 1961.

378) HAMBURGER J. - Le remplacement du rein chez l'homme urémique.
Atti delle giornate Mediche Internazionali di Verona, 1963, p. 21.

379) HAMBURGER J. - Résumé succinct de nos recherches récentes sur la transplantation rénale.
Helv. Med. Acta 31, 329; 1964.

380) HAMBURGER J. - Résultats de 45 homotransplantations rénales humaines.
in " Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker ".
1 vol. Flammarion ed. Paris, 1965, p. 83.

381) HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMONT J. - Experience with 45 renal homotransplants in man.
Lancet 1, 185; 1965.

382) HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMONT J. - Observations in patients with a well tolerated homotransplanted kidney: possibility of a new secondary disease.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 558; 1964.

383) HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMONT J. - Problèmes moraux posés par les méthodes de suppléance et de transplantation d'organes.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 9, 587; 1964.

384) HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMONT J., REVEILLAUD R.J., HORS J.H., ALSINA J. - Homotransplantation rénale humaine.
Presse méd. 73 , 2793 ; 1965.

385) HAMBURGER J., VAYSSE J., CROSNIER J., AUVERT J., DORMONT J. Kidney homotransplantation in man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 99, 808; 1962.

386) HAMBURGER J., VAYSSE J., CROSNIER J., AUVERT J., DORMONT J. - Homotransplantation rénale chez l'homme.
Presse Méd. 70, 67; 1962.

387) HAMBURGER J., VAYSSE J., CROSNIER J., AUVERT J., DORMONT J. Résultats de 14 transplantations rénales chez l 'homme.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 114, 225; 1963.

388) HAMBURGER J., VAYSSE J., CROSNIER J., AUVERT J., LALANNE Cl., DORMONT J. - Six tentatives d'homotransplantation rénale chez l'homme après irradiation du receveur.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 7, 20; 1962.

389) HAMBURGER J., VAYSSE J., CROSNIER J., AUVERT J., LALANNE Cl. HOPPER J. - Renal homotransplantation in man after irradiation of the recipient.
Am. J. Med. 32, 854; 1962.

390) HAMILTON P.B., PHILLIPS R.A., HILLER A. - Duration of renal ischemia required to produce uremia.
Am. J. Physiol. 152, 517; 1948.

391) HANDLER A.H. - Growth of mouse leukemia in golden hamster.
Transplant. Bull. 3, 153; 1956.

392) HARDIN C.A. - Common antigenicity between skin grafts and total lung transplants.
Transplant. Bull. 3, 45; 1956.

393) HARDIN C.A., VALK W.L. - Effects of temporary renal ischemia on renal function under normal and hypothermic temperatures with aortic renal graft replacement.
Surg. Gyn. Obst. 106, 82; 1956.

394) HARDY J.D. - High ureteral injuries. Management by autotransplantation of the kidney.
J. Amer. Med. Ass. 184, 97; 1963.

395) HARDY J.D. - Transplantation of the lung.
Ann. Surg. 160, 440; 1964.

396) HARDY J.D. - Autotransplantation of the kidney for high ureteral injury.
J. Urol. 90, 563; 1963.

397) HARVEY R.B. - Effect of temperature on function of isolated dog kidney.
Am. J. Physiol. 197 , 181; 1959.

398) HASEK M. - Production of tolerance to skin in fowl.
Brit. J. Exp. Path. 39, 574; 1954.

399) HASEK M. - Some problems of induction of transplantation tolerance.
in " Biological Problems of grafting ". 1 vol. Blackwell ed. Oxford, 1959, p. 48.

400) HASKOVA V. - Transplantation immunity and immunological tolerance and the study of antigenicity of tissues and their derivatives.
in " Biological problems of grafting ". 1 vol. Blackwell ed. Oxford, 1959, p. 95.

401) HATT P.Y., BERJAL G., BONVALET J.P. - Structures artérielles et artériolaires au cours de l'hypertension artérielle expérimentale du rat.
in " Club International sur l'hypertension artérielle ". 1ère Réunion, Paris, 1965, Expansion ed. 1966, p. 460.

402) HATT P.Y., BERJAL G., BONVALET J.P. , DURAND M. - L'appareil juxta-glomérulaire et la sécrétion de rénine dans l'hypertension artérielle expérimentale.
Path. Biol. 13, 1016; 1965.

403) HATT P.Y., BERJAL G., BONVALET J.P., DURAND M. - L'appareil juxta-glomérulaire dans l'hypertension artérielle.
in " Club International sur l'hypertension artérielle ". 1ère Réunion Paris, 1965 - Expansion ed. 1966, p. 114.

404) HAXHE J.J. - Mesure des compartiments corporels. Méthodes et résultats.
in " 32e Réunion de l'Association des Physiologistes ". Clermont -Ferrand, 1964, 1 vol. Masson ed. Paris, p. 7.

405) HECHTMAN H.B., BLUMENSTOCK D.A., MITHOEFFER J.J., POWERS J.H. The survival of renal homotransplants in dogs treated by chemotherapy radiation and cross circulation.
Ann. Surg. 159, 119; 1964.

406) HECHTMAN H.B., BLUMENSTOCK D.A., THOMAS E.D., FERREBEE J.W. Prolongation of canine skin homografts by antimetabolites.
Surg. Forum 13, 55; 1962.

407) HECHTMAN H.B., BLUMENSTOCK D.A., THOMAS E.D., FERREBEE J.W. Organ transplants in dogs after cross-circulation,chemo - therapy and radiation.
Surgey 52, 80; 1962.

408) HELLER J.H. - The effect of cortisone on the function capacity and activity of the reticulo-endothelial system.
Fed. Proc. 12, 65; 1953.

409) HENDREN T.H., HARDIN C.A. - Low molecular dextran effect on temporary renal ischemia.
Arch. Surg. 88, 206; 1964.

410) HICKLER R.B., BIRBARI A.E., KAMM D.E., THORN G.W. - Studies on a vasodepressor and antihypertensive lipid of rabbit renal medulla.
in " Club International' sur l'hypertension artérielle " 1ère Réunion Paris, 1965. Expansion ed. 1966, p. 188.

411) HICKLER R.B., LAULER D.P., SARAVIS C.A., VAGUCCI A.I., STERNER G., THORN W.G. - Vasodepressor lipid from the renal medulla.
Canad. Med. Ass. J., 90, 280; 1964.

412) HIGGENS G.A., FLYNN T., GILLESPIE J. - The effect of splenectomy on the tolerance to thiotepa.
Arch. Surg. 88, 627; 1964.

413) HILDEMANN W.H. - Scale homotransplantation in goldfish " CARASSIUS AURATUS " Ann. N.Y. Acad. Sci. 64, 775; 1957.

414) HILGARD H.R., CORNELIUS E.A., DALMASSO A.P. - Immune mechanisms in parabiosis intoxication.
J. Exp. Med. 119, 567; 1964.

415) HILL A.G.S., CRUIKSHANK B. - A study of antigenic components of kidney tissues.
Brit. J. Exp. Path. 34, 27; 1953.

416) HINSHAW J.R., MILLER E.R. - Histologic studies of skin autografts.
Surg. Forum 14, 470; 1963.

417) HODGES C.V., PICKERING D.E., MURRAY J.E. , GOODWIN W.E. Kidney transplant between indentical twins.
J. Urol. 89, 115; 1963.

418) HOEHN R.J. - Induction of tolerance to mouse tail skin homografts by combining paired immunosupressive agents and cellular antigens.
Transplantation 3, 131; 1965.

419) HOFFMAN A., BURGER C., PERSKY L. - Extracorporeal renal storage.
Invest. Urol. 2, 567; 1965.

420) HOLLANDER W., MADOFF I.M., KRAMSH D.M., YAGI S. - Mucopolysaccharide and lipid metabolism in the arterial wall of dogs with surgically induced hypertension.
Circulation 30, suppl. 3, p. 15, 1964.

421) HOLLANDER W., KRAMSH D.M., YAGI S., MADOFF I.M. - Metabolic and hemodynamic factors in the increased salt and water content of hypertensive arteries.
in " Club International sur l'hypertension artérielle ". 1ère Réunion Paris, 1965. Expansion ed. 1966, p. 305.

422) HOLLOWAY J.K. - Effect of diuretics on transplanted kidneys.
J. Urol. 15, 111; 1926.

423) HONORE D., CASTERMANS A., LEJEUNE G. - Etude des agents responsables de l'échec des greffes allogéniques.
Acta Chir. Belg. 62, 343; 1963.

424) HOPEWELL J., CALNE R.Y., BESWICK I. - 3 clinical cases of renal transplantation.
Brit. Med. J., 1, 411; 1964.

425) HOROWITZ R.E., BURROWS L., PARONETTO F. , DREILING D., KARK A.E. - Immunological observations on homografts. The canine kydney.
Transplantation 3, 318; 1965.

426) HOROWITZ R.E., BURROWS L., PARONETTO F., WILDSTEIN W. -Immunocytochemical observations on canine kidney homografts.
Fed. Proc. 22, 274; 1962.

427) HOUCK C.R. - Problems of maintenance of chronic bilaterally nephrectomized dogs.
Amer. J. Physiol. 176, 175; 1954.

428) HOWARD R.J., GORDON J.M., POLLARA B. , MARTINEZ C., GOOD R.A. Induction of tolerance in adult mice with subcellular spleen fractions.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115, 980; 1964.

429) HUBAY C.A., MALONEY S., PERSKY L. - Common antigenicity of canine renal and skin homotransplants.
J. Urol. 88, 344; 1962.

430)HUBAY C.A., PERSKY L. - Properdin and renal homografts.
Transplant.Bull. 4, 58; 1957.

431) HUBAY C.A., PERSKY L., HOLDEN W.D. - Preliminary experience with properdin and renal homografts.
Surgical Forum, 8, 618; 1957.

432) HUBAY C.A., WITYCK J.J., HOLDEN W.D. - The effect of the properdin system upon the first and second set homografts.
Surg. Gyn. Obst. 107, 311; 1958.

433) HUME D.M. - Homotransplantation of the kidney. Experimental and clinical studies.
Bull. Soc. Int. Chir. 18, 572; 1959.

434) HUME D.M., EGDAHL R.H. - Kidney transplantation.
Transplant. Bull. 2, 54; 1955.

435) HUME D.M., EGDAHL R.M. - Progressive destruction of renal homografts isolated from the regional lymphatics of the host.
Surgery 38, 194; 1955.

436) HUME D.M., JACKSON B.P., ZUKOSKI C.F., LEE H.F., KAUFFMAN H.M., EGDAHL R.H. - The homotransplantation of kidneys and of fetal liver and spleen after total body irradiation.
Ann. Surg. 152, 354; 1960.

437) HUME D.M., MAGEE J.H., KAUFFMAN H.M., RITTENBURG M.S.,PROUT G.R. - Renal homotransplantation in man in modified recipients.
Ann. Surg. 158, 608; 1963.

438) HUME D.M., MAGEE J.H., PROUT G.R., KAUFFMAN H.M. - Investigation on renal homotransplantation in man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 578; 1964.

439) HUME D.M., MERRILL J.P., MILLER B.F., THORN G.W. - Experiences with renal homotransplantation in the human. Report of nine cases.
J. Clin. Invest. 34, 327; 1955.

440) HUMPHRIES A.L. - Renal homotransplantation in goats.
Transplant. Bull. 3, 150; 1956.

441) HUMPHRIES A.L., MORETS W.H., PEIRCE E.C. - Twenty-four hour kidney storage with report of a successful canine autotransplant after total nephrectomy.
Surgery 55, 524; 1964.

442) HUMPHRIES A.L., RUSSEL R., CHRISTOPHER P.E., GOODRICH S.M. Successful reimplantation of 24 hours stored kidney to nephrectomized dog.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 496; 1964.

443) HUMPHRIES A.L., RUSSEL R., OSTAFFIN J. , GOODRICH S.M., MORETZ W.H. - Successful reimplantation of canine kidneys alter 24 hours storage.
Surgery 54, 136; 1963.

444) HUNT L.D., LATHEM J.E., O'CONNOR F.J. , BOYCE W.H. - Electromagnetic flowmeter studies of human renal arterial blood flow.
J. Urol. 92, 399, 1964.

445) IBUKA K. - Function of the autogenous kidney transplant.
Am. J. med. Sci. 171, 407; 1926.

446) IBUKA K. - Function of the homogenous kidney transplant.
Am. J. Med. Sci. 171, 420; 1926.

447) INGEBRIGSTEN R. - Homoïoplastische Nierentransplantation.
Zbl. Chir. 2 , 1740; 1914.

448) INOUL H., SUZUKI A., SATA S., HIROKAUN I., KAWAJI K., KUSUNOKI T. - Renal transplantation. Experimental Study and clinical experience.
Urol. Internat. 5, 253; 1957.

449) ISHIZAWA N., AITO K. - Current status of kidney transplantation. Fukuoka Acta Med. 54, 721; 1963.

450) JACKSON B.T., MANNICK J.A. - Serial blood flow in first set renal homotransplants undergoing rejection.
Surg. Gyn. Obst. 119, 1265; 1964.

451) JAROSLAW B.N., BAFFER T.G., KETOLA F.H. - Attempts to establish immune tolerance by massive organ transplantation.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. organs 9, 135; 1963.

452) JOEKES A.M., PORTER K.A., DEMPSTER W.J. - Immediate post-operative anuria in a human renal homotransplant.
Brit. J.Surg. 44, 607; 1957.

453) JONES C.J. - Transplantation immunity.
Surg. Gyn. Obst. 122, 1317; 1965.

454) JONES A.W., FEIGL O., PETERSON L. - Water and electrolyte content of normal and hypertensive arteries.
Circ. Res. 16 , 386; 1964.

455) JONTZ J.G., SU C.S., SHUMACKER H.B. , BOUNOUS G. - Influence of renal denervation upon renal blood flow.
Surg. Gyn. Obst. 110, 622; 1960.

456) JORPES J.E., ODELBLAD E., BOSTROM H. - An autoradiographic study of the uptake of S_{35} labeled Sodium sulphate in the mast cells.
Acta Haematol. 9, 273; 1953.

457) KALISS N. - Facilitation immunologique d'homogreffes de tumeurs chez la souris. Conséquences de l'exposition du greffon à un antisérum spécifique.
in " La Biologie des Homogreffes ", 1 vol. CNRS ed. Paris, 1957, p. 57.

458) KAROW M.A.,WEBB R.W. - Effects of glycerol and freezing on skin homografts.
Surgery 49, 641, 1961.

459) KAROW M.A., WEBB R.W. - Principles and problems of hypothermic organ preservation.
Surg. Gyn. Obst. 119, 609; 1964.

460) KATZ L.N., FRIEDMAN M., RODBARD S. , WEINSTEIN W. - Observations on the genesis of renal hypertension.
Amer. Heart J., 17, 1939; 334.

461) KAUFFMAN H.M., CLARK R.F., FISHER L.M.,HUME D.M. - Lethality of intravascular injection of spleen and liver cells.
Ann. Surg. 159, 227; 1964.

462) KAUFFMAN H.M., CLARK R.F., HUME D.M. - Bone marrow and spleen cells homotransplantation in dogs following. Combination chemotherapy and total body irradiation.
J. Surg. Res. 5, 2; 1965.

463) KAUFFMAN H.M., CLARK R.F., MAGEE J.H., RITTENBURG M.S., GOLDSMITH C.M., PROUT G.R., HUME D.M. - Lymphocytes in urine as an aid in the early detection of renal homografts rejection.
Surg. Gyn. Obst. 119, 25; 1964.

464) KAUFFMAN H.M., CLEVELAND R.J., DWYER J.J., LEE H.M., HUME D.M. - Prolongation of renal homograft function by local graft irradiation.
Surg. Gyn. Obst. 120, 49; 1965.

465) KELLY W.D., SMITH J.M., MARTINEZ C., GOOD R.A. - Induction of tolerance to skin grafts in mice with disrupted liver and kidney cells.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115, 8; 1964.

466) KELLY W.D., VARCO R.L. - Anergy and skin homograft survival in Hodgkin's disease.
Surg. Gyn. Obst. 107,565, 1958.

467) KEMP E., HOEDT-RASMUSSEN K., BJERRUM J.K, FAHRENKRUG A., LADEGOFED J. - A new method for determination of divided renal blood flow.
Lancet 1 , 1402; 1963.

468) KETY S.S. - Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium.
Am. Heart J. 38, 321; 1949.

469) KIIL F. - Development of a parallel-flow artificial kidney in plastics.
Acta Chir. Scand. 253, 142; 1960.

470) KINCAID-SMITH P. - Vascular changes in homotransplants.
Brit. Med. J. 1, 178; 1964.

471) KINSMAN J.M., MOORE J.W., HAMILTON W.F. - Studies on the circulation. Injection method : physical and mathematical considerations.
Am. J. Physiol. 89, 322; 1929.

472) KIRKPATRICK C.H., WILSON W., TALMAGE D. - Immunologic studies in human organ transplantation.
J. Exp. Med. 119, 727; 1964.

473) KISER J.C. - Canine renal autografts. Studies of reversible histopathologic changes following prolonged extracorporeal refrigeration.
Arch. Surg. 83, 502; 1961.

474) KISER J.C., FARLEY H.H., MUELLER G.F., STROBEL C.J., HITCH - KOCK C.R. - Successful renal autografts in the dog after seven hours selective kidney refrigeration.
Surg. Forum 11, 26; 1960.

475) KITABATAKE E. - Studies on homoimmunogen of rabbit kidney. II : chemical nature of the homoimmunogen
J. Exp. Med. 65, 345; 1957.

476) KLERK J.M. (de), SCOTT H.W., SCOTT W.W. - Renal homotransplantation : I : the effect of cortisone on the transplant
II : the effect of the transplant on the host.
Ann. Surg. 140, 711; 1954.

477) KNIGHT P.R., TOMKIEVICZ Z.M., COUCH N.P. - Evaluation of functioning canine renal autografts after 6 hours storage.
Surg. Forum 14, 171; 1963.

478) KNOX G.W., Mac CABE R.E., NAY H.R. , ZINTEL H.A., STARK R.B. Effects of regional lymphatic ablation on kidney homograft survival.
Am. J. Surg. 157, 547; 1964.

479) KOCANDRL V., HOUTTUIN E., PROHASKA J.V. - Regeneration of the lymphatics after autotransplantation and homotransplantation of the entire small intestine.
Surg. Gyn. Obst. 122, 587; 1966.

480) KOLFF W.J. - Reduction of experimental renal hypertension by kidney perfusion.
Circulation 17, 702; 1958.

481) KOLFF W.J. - Present status of artificial internal organs/
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 535; 1964.

482) KOLFF W.J., NAKAMOTO S., POUTASSE E.F. , STRAFFON R.A., FIGUEROA J.E. - Effect of bilateral nephrectomy and kidney homotransplantation on hypertension in man.
Circulation 23, suppl. 2 p. 29; 1964.

483) KOLFF W.J., PAGE I. - Blood presure reducing function of the kidney. Reduction of reno-prival hypertension by kidney perfusion.
Am. J. Physiol. 178, 75; 1954.

484) KOLFF W.J., PAGE I., CORCORAN A.C. - Pathogenesis of reno-prival cardiovascular disease in dogs.
Am. J. Physiol. 178, 237; 1954.

485) KOLIN A. - An electromagnetic flowmeter : principe of method and its application to blood flow measurement.
Proc. Soc. Exp. Biol. 35, 53; 1936.

486) KOSHLAND M.E., ENGLEBERGER F. - Difference in the amino-acid composition of 2 purified antibodies from the same rabbit.
Proc. Nat. Acad. Sci. 50, 61; 1963.

487) KOSTEK T. - Etude expérimentale des homogreffes de peau chez le veau a-gamma-globulinémique.
Ann. Chir. Plast. 2, 25; 1957.

488) KOUNTZ S.L., WILLIAMS M.A., WILLIAMS P.L., KAPROS C. , DEMPSTER W.J. - Mechanism of rejection of homotransplanted kidneys.
Nature 199, 257; 1963.

489) KRIEG A.F., BOLANDE R.P., HOLDEN W.D., HUBAY C.A., PERSKY L. Membranous glomerulo-nephritis occuring in a human renal homograft.
Am. J. Clin. Path. 34, 155; 1960.

490) KROHN P.L. - The effect of cortisone on second set skin homografts in rabbits.
Brit. J. Exp. Path. 35, 539; 1954.

491) KROHN P.L. - The effect of steroïd hormones on the survival of skin homografts in the rabbit.
J. Endocrinol. 11, 71; 1954.

492) KROHN P.L., ZUCKERMAN A. - The effect of splenectomy on the survival of skin homografts in rabbits and their response to cortisone.
Brit. J. Exp. Path. 35, 223; 1954.

493) KUSS R. - Réflexions sur l'homotransplantation rénale chez l'homme.
Lyon Chir. 62, 116; 1966.

494) KUSS R., LEGRAIN M., CAMEY M., DESARMENIEN J. - Homotransplantation rénale chez l'homme.
Mém. Acad. Chir. 87, 183; 1961.

495) KUSS R , LEGRAIN M., MATHE G., NEDEY R., TUBIANA M., LALANNE Cl ., CAMEY M. - Prémices d'une homotransplantation rénale de soeur à frère non jumeaux après néphrectomie bilatérale et irradiation de receveur.
Presse Méd. 68, 755; 1960.

496) KUSS R., LEGRAIN M., MATHE G., NEDEY R., CAMEY M. - Nouvel essai de transplantation rénale hors de tout lien de parenté. Evolution favorable au 15e mois.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 114, 231, 1963.

497) KUSS R., TEINTURIER R.J., MILLIEZ P. - Quelques essais de greffes du rein chez l'homme.
Mém. Acad. Chir. 77, 755; 1951.

498) LAGROT F. - Greffes de peau.
Bull. Soc. Int. Chir. 18, 453; 1959.

499) LAGRUE G., BARIETY J., MORARD J.C., HALPERN B.N. - Les syndromes néphrotoxiques expérimentaux.
in " 34e Congrès Franç. de Médecine " Lyon 1963, 1 vol. Masson Ed. p. 360.

500) LAGRUE G., MEYER Ph., CHEVILLARD C., SAMARCQ P., HALPERN B.N. MILLIEZ P. - Corrélation entre le sodium des parois artérielles, les lésions artérielles et la pression artérielle chez le lapin hypertendu.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 10, 640; 1965.

501) LAGRUE G., MEYER Ph., CHEVILLARD C., SAMARCQ P., HALPERN B.N. MILLIEZ P. - Correlation entre le sodium des parois artérielles, les lésions artérielles et la pression artérielle chez le lapin hypertendu.
in " Club International sur l'hypertension artérielle ". 1ère Réunion Paris, 1965. Expansion ed. 1966, p. 231.

502) LANG S., MURRAY J.E., MILLER B.F. - Homotransplantation of ischaemic kidneys into dogs with experimentally produced impairments of renal function.
Plastic. Reconst. Surg. 17, 211; 1956.

503) LAPCHINSKI A.G. - Recent results of experimental transplantation of preserved limbs and kidneys and possible use of this technique in clinical practice.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 87, 539; 1960.

504) LAPLANTE E.S., CONDIE R.M., GOOD R.A. - Prevention of secondary immune response with 6 - mercapto-purine.
J. Lab. Clin. Med. 19, 542; 1962.

505) LAWLER R.H., WEST J.W., Mac NULTY P.H., CLANCY E.J., MURPHY R.P. - Homotransplantation of the kidney in the human. Supplementary report of a case.
J. Amer. Med. Ass. 144, 844; 1950.

506) LAWRENCE W., MILLER D.G., ISAACS M., WHITMORE W. - Criteria for donor selection in human kidney homotransplantation.
Transplantation 3, 452; 1965.

507) LEBEDEV A.A. - Compensatory renal hypertrophy of a transplanted reinnervated kidney.
Bull. Eskp. Biol. Med. 54, 41; 1962.

508) LEDINGHAM J.M. - Disturbance in water and electrolyte metabolism in experimental hypertension.
Brit. Med. Bull. 13, 33; 1957.

509) LEDERBERG J. - Genetic approach to somatic cell variation.
J. Cellul. Physiol. 52, suppl. 1, 383; 1958.

51o) LEE F.C. - Establishment of collateral circulation following ligation of the thoracic duct.
Bull. Johns Hopkins Hosp 33, 21; 1922.

511) LEE H.M., KAUFFMAN H.M., CLEVELAND R.J., HUME D.M. - Selective immunosuppression by local radiation of renal homografts.
Surg. Forum 15, 158; 1964.

512) LEFEBVRE L. - Transplantation prolongée du rein au cou chez le chien.
Arch. Int. Physiol. 56, 3; 1949.

514) LEFEBVRE L., DUMONT L. - Homogreffe rénale et hypertension chronique d'origine rénale.
Rev. Med. Liège, 13, 54; 1958.

515) LEHRFELD J.W., TAYLOR A.C. - The dosage phenomenon in rat skin homografts.
Plast. Reconst. Surg. 12, 432; 1953.

516) LEHRFELD J.W., TAYLOR A.C., CONVERSE J.M. - Relation of survival time to transplantation time of second set skin homografts in the rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86, 849; 1954.

517) LEJEUNE G. - Homogreffes cutanées : étude expérimentale.
1 vol. Maloine ed. Paris, 1962.

518) LEVY M.M. - Oxygen consumption ard blood flow in the hypothermic perfused kidney.
Am. J. Physiol. 197, 1111 ; 1959.

519) LEVY S.E., ROBINSON C.S., BLALOCK A. - The effect of altering the renal blood pressure and blood flow on the glomerular filtration of a transplanted kidney in unaesthetized dogs.
Am. J. Physiol. 123, 383; 1938.

520) LIACOPOULOS P. - La spécificité de la tolérance immunitaire.
Presse Méd. 72, 13; 1964.

521) LILIEN O.M., JONES S.G., BARKER-MUELLER G. - The mechanism of mannitol diuresis.
Surg. Gyn. Obst. 117, 221; 1963.

522) LILLEHEI R.C. - Techniques of organ transplantation by direct vascular anastomoses.
in " Research Methods in Surgery ". 1 vol. Little-Brown ed. 1964. p. 281.

523) LILLEHEI R.C., LONGERBEAM J.K., HILAL S., YUNIS E. - Studies on the treatment of acute radiation sickness in dogs with various preparations of spleen.
Surgery 48, 716; 1960.

524) LINDER E., BLOMSTRAND R. - Technic for collection of thoracic duct lymph of man.
Proc. Soc. Exp. Biol. 97, 653; 1958.

525) LINDSEY E.S., DEWITT C.W., CREECH O. - Passive transfer of transplantation immunity in rats with soluble material.
Surg. Forum 14, 161; 1963.

526) LINQUETTE M., FOSSATI P., MEEROVICH R. - Phyisopathologie de l'hypertension artérielle. Rôle de l'angiotensine et de la sécrétion d'aldostérone.
Presse Méd. 72, 3201, 1964.

527) LOBENHOFFER W. - Funktionsprüfungen an transplantierten Nieren.
Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. Jena 26, 197; 1913.

528) LOCHTE H.L., FERREBEE J.W., THOMAS E.D. - In vitro studies on the preservation of marrow cells in glycerol at low temperatures.
J. Lab. Clin. Med. 53, 117; 1959.

529) LOEB L. - The biological basis of individuality.
1 vol. C. Thomas ed. Springfield 1945.

530) LONGERBEAM J.K., LILLEHEI R.C., YUNIS E., HILAL S. - Techniques of obtaining and preparing suspensions of spleen and bone marrow for treatment of supralethally irradiated dogs.
Surgery 50, 274; 1961.

531) LOWER R.R., DONG E., SHUMWAY N.E. - Long term survival of cardiac homografts.
Surgery 58, 110; 1965.

532) LOWER R.R., STOFER R.C., SHUMWAY N.E. - Homovital transplantation of the heart.
J. Thoracic Surg. 37, 361; 1959.

533) LOWRY J.B. - The transplantation of the kidney. A review of experimental and clinical aspects.
Ulster Med. J. 32, 10; 1963.

534) LURZ L. - Uber Nierentransplantationen.
Dtsch. Zschr. Chir. 194, 25; 1925.

535) Mac GAVIC J.D., KNIGHT P.R., TOMPKIEWICZ Z.M., ALEXANDRE G.P MURRAY J.E. - Analysis of mechanism of drug induced tolerance in canine renal homotransplants.
Surg. Forum 15, 210; 1963.

536) Mac GREGOR I.A., CONWAY H. - Development of lymph flow from autografts and homografts of skin.
Transplant. Bull. 3, 46; 1956.

537) Mac GREGOR D.D., GOWANS J.L. - Survival of homografts of skin in rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct.
Lancet, 1, 629; 1964.

538) Mac KAHN C.F., BERRIAN J.H. - Transplantation immunity. Some properties of induction and expression.
Ann.Surg. 150, 1025; 1959.

539) Mac KNEALLY M., KELLY W.D., SHEA M., FOKER J. , LILLEHEI R.C. AUST J.B. - Procurement of cadaver kidneys for transplantation.
Surgery 59, 770; 1966.

540) Mac LEAN L.D., DOSSETOR J.B., GAULT M.H., OLIVER J.A. - Renal homotransplantation using cadaver donors.
Arch. Surg. 89, 288; 1965.

541) Mac PHEE I.W., WRIGHT E.S. - Transplantation expérimentale du poumon.
J. Chir. 88, 481; 1964.

542) MAGEE J.H., HUME D.M., KAUFFMAN H.M. , BOWER J.D. - Massive diuresis following renal homotransplantation.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 116, 480; 1964.

543) MAIER N., NOORANI M., HISHIDA Y., HAIMOVICI H. - Experimental renal artery stenosis.
Arch. Surg. 88, 91; 1964.

544) MAISIN C. - Sue la conservation d'organes variés dans le phénergan.
C.R. Soc. Biol. 145; 456, 1951.

545) MALUF N.S.R. - Internal diameter of renal artery and renal function.
Surg. Gyn. Obst. 107, 415; 1958.

546) MANAX W.G., BLOCK J.H., EYAL Z., LYONS G.W., LILLEHEI R.C. Hypothermia and hyperbaria.
J. Amer. Med. Ass. 192, 755; 1965

547) MANAX W.G., BLOCK J.H., LARGIADER F., LYONS G.W. - Organ perfusion before transplantation with particular reference to the kidney.
Surgery 57, 528; 1965.

548) MANAX W.G., BLOCK J.H., LONGERBEAM J.K., LILLEHEI R.C. - Successful 24 hours in vitro preservation of canine kidney by the combined use of hyperbaric oxygenation and hypothermia.
Surgery 56, 275; 1964.

549) MANNICK J.A. - Transfer of adoptive immunity to homografts by R.N.A. A preliminary report.
Surgery 56, 249; 1964.

550) MANNICK J.A., CRESS H.R., LEE H.M., EGDAHL R.H. - Transplantation antigenicity of lymphoïd cells grown in vitro.
Am. J. Surg. 105, 167; 1963.

551) MANNICK J.A., GRAZIANI J.T., EGDAHL R.H. - A transplantation antigen recovered from cell culture medium.
Transplantation 2, 321; 1964.

552) MANNICK J.A., JACKSON B.T. - Serial studies of blood flow in second set renal homotransplants.
Surg. Gyn. Obst. 120, 335; 1965.

553) MANNICK J.A., LEE H.M., EGDAHL R.H. - The effect of 6-mercapto-purine on immune responsiveness in the dog.
Surg. Gyn. Obst. 114, 449; 1962.

554) MANNICK J.A., LOCHTE H.L., ASHLEY C.A., THOMAS E.D., FERREBEE J.W. - A functioning kidney homotransplant in the dog
Surgery 46, 821; 1959.

555) MANNICK J.A., LOCHTE H.L., THOMAS E.D., FERREBEE J.W. - Renal transplantation in azotemic dogs.
Surgery 47, 340; 1960.

556) MANNICK J.A., SOUTHWORK J.G. - Subcellular transplantation antigen derived from dog spleen cells cultivated in vitro.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 116, 445 ; 1964.

557) MARCHIORO T.L., AXTELL H.K., LAVIA M.F., WADDELL W.R., STARZL T.E. - The role of adrenocortical steroids in reversing established homograft rejection.
Surgery 55, 412; 1964.

558) MARCHIORO T.L., BRITTAIN R.S., HERMANN G., HOLMES J., WADDELL W.R., STARZL T.E. - The use of living donors for renal homotransplantation.
Arch. Surg. 88, 711; 1964.

559) MARCHIORO T.L., HERMANN G., WADDELL W.R., STARZL T.E. - Pulmorary embolectomy in a patient with recent renal homotransplantation.
Surgery 65, 505; 1964.

560) MARCHIORO T.L., HUNTLEY R.T., WADDELL W.R., STARZL T.E. - The use of extracorporeal perfusion for obtaining post-mortem grafts.
Surgery 54, 900; 1963.

561) MARCHIORO T.L., PORTER K.A., DICKINSON T.C., FARIS I.D., STARZL T.E. - Phyisologic requirements for auxiliary liver homotransplantation.
Surg. Gyn. Obst. 121, 17; 1965.

562) MARCHIORO T.L., ROWLANDS D.T., RIFKIND D. , WADDELL W.R., STARZL T.E. - Splenic homotransplantation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 626; 1964.

563) MARCHIORO T.L., WADDELL W.R., STARZL T.E. - The use of extracorporeal perfusion for preparation of organ homografts.
Surg. Forum 14, 174; 1963.

564) MARINESCO V., PAUSESCO E., MARCOULESCO N. - Données expérimentales concernant les modifications de certaines fonctions rénales dans l'hypothermie profonde.
Rev. Roum. Physiol. 1, 53; 1964.

565) MARKLAND C., PARSONS F.M. - Preservation of kidneys for homotransplantation.
Brit. J. Urol. 35, 457; 1963.

566) MARKOWITZ J., ARCHIBALD J., DOWNIE H.G. - Experimental surgery. 1 vol. Williams et Wilkins ed. 1964, Baltimore.

567) MARSHALL D.C., FRIEDMAN E.A., GOLDSTEIN D.I., HENRY L., MERRILL J.P. - The rejection of skin homografts in the normal human subject.
J. Clin. Invest. 41, 44; 1962.

568) MARTIN D., RUBINI M., ROSEN V. - Greffe de rein avec trans - plantation accidentelle d'un carcinome.
J. Amer. Med. Ass. 192, 752; 1965.

569) MARTINEZ C., KERSEY J., PAPERMASTER B.W., GOOD R.A., Skin homografts in thymectomized mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. 109, 193; 1962.

570) MARTINEZ C., SMITH J.M., BLACSE M., GOOD R.A. - Production of immunological tolerance in mice after repeated injection of disrupted spleen cells.
J. Exp. Med. 118 ; 743, 1963.

571) MATHE G., AMIEL J.L. - Les problèmes immunologiques posés par les greffes incompatibles.
Lyon Chir. 59, 908; 1963.

572) MATHE G., AMIEL J.L. - Défense de l'organisme contre les greffes incompatibles.
in " La greffe ". 1 vol. Masson ed. Paris 1962, p. 33.

573) MATHE G., AMIEL J.L. - Les réactions immunologiques de greffe
Presse Méd. 72, 2331; 1964.

574) MATHE G., AMIEL J.L. - La greffe de moelle osseuse chez l'homme.
In " La greffe ". 1 vol. Masson ed. Paris, 1962, p. 190.

575) MATHE G., AMIEL J.L. - Etude expérimentale de la greffe de cellules hématopoïétiques.
in " La greffe " 1 vol. Masson éd. Paris, 1962, p. 160.

576) MATHE G. - La greffe de moëlle osseuse.
in " Survie et conservation biologique. " . 1 vol. Masson ed. Paris, 1963, p. 351.

577) MATHESON N.A., HARPER D.R., HEDLEY A.J., IRVIN T.T. - Effect of low molecular dextran on postoperative renal function.
Lancet 1, 779; 1965.

578) MATSUKARA M.A., MERY A.M., AMIEL J.L., MATHE G. - Investigation on a test of histocompatibility for allogenic grafts A study on rabbits.
Transplantation 1, 61; 1963.

579) MAURER P. - Expériences sur la conservation des greffons de peau.
in " La Biologie des Homogreffes ". 1 vol. C.N.R.S. ed. 1957, Paris, p. 75.

580) MAY R.M., THILLARD M.J. - La greffe bréphoplastique de la rate sous la capsule du rein de souris normales et irradiées.
in " La Biologie des Homogreffes ". 1 vol. CNRS ed. 1957 Paris, p. 135.

581) MAYER D.J., DUMONT A.E. - Prolonged survival of skin homografts following diversion of thoracic duct lymph.
Surg. Forum 14, 194; 1963.

582) MEDAWAR P.B. - Behaviour and fate of skin autografts and ski homografts in rabbits.
J. Anat. London 78, 178; 1944.

583) MEDAWAR P.B. - Le stimulus antigénique dans l'immunité de transplantation de peau.
in " La Biologie des Homogreffes ". 1 vol. CNRS ed. Paris 1957, p. 273.

584) MEDAWAR P.B. - The immunology of transplantation.
1 vol. The Harvey Lectures N.Y. Acad. press. 1958.

585) MEDAWAR P.B. - Iso-antigens.
in " Biological Problems of Grafting ". Blackwell ed. Oxford 1959. p. 6.

586) MEEKER W., CONDIE R., WEINER D., VARCO R.L., GOOD R.A. - Prolongation of skin homograft survival in rabbits with 6 - mercapto-purine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102, 459; 1959.

587) MENKIN V. - Cortisone and the mechanism of increased capillary permeability in inflammation.
Fed. Proc. 39, 383; 1952.

588) MERRILL J.P. - Treatment of renal diseaseswith combined steroid therapy and antimetabolites.
Blood 20, 119; 1962.

589) MERRILL J.P. - Possible mechanism for renal hypertension.
Transac. Amer. Clin. Climatol. 70, 81; 1959.

590) MERRILL J.P. - La transplantation de rein chez l'homme.
in " La Greffe " 1 vol. Masson ed. Paris, 1962, p. 248.

591) MERRILL J.P. - Successful transplantation of kidney from a human cadaver.
J. Amer. Med. Ass. 185, 347; 1963.

592) MERRILL J.P., FRIEDMAN E.A., WILSON R.E., MARSHALL D.C. - The production of delayed type cutaneous hypersentivity to human donor leukocytes as result of the rejection of skin homografts.
J. Clin. Invest. 40, 631; 1961.

593) MERRILL J.P., GIORDANO C., HEETDERKS D.A. - The role of kidney in human hypertension.
Amer. J. Med. 31, 931; 1961.

594) MERRILL J.P., HANAU C., HAUWES M.D. - A demonstration of cytotoxic effect in vitro following the rejection of skin grafts by the rabbit.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 87, 266, 1960.

595) MERRILL J.P., MURRAY J.E., HARRISON J.H., FRIEDMAN E.A., DEALY J.B., DAMMIN G.J. - Successful homotransplantation of the kidney between non identical twins.
New. Engl. J. Med. 262, 1251; 1960.

596) MERRILL J.P., MURRAY J.E., HARRISON J.H., GUILD W.R. - Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins.
J. Amer. Med. Ass. 160, 277; 1956.

597) MEYER Ph., CHEVILLARD C., LAGRUE G., MILLIEZ P. - Comparaison de l'activité vasodépressive d' extraits de médullaire de reins normaux et de médullaire de reins sténosés.
J. Urol. Néphrol. 71, 329; 1965.

598) MEYER Ph., LAGRUE G., DEVAUX C., ALEXANDRE J.M., MILLIEZ P. Nouveaux résultats sur l'activité hypotensive d'extraits de rein de porc.
Rev. Franc. Et Clin. Biol. 9, 753; 1964.

599) MEYER Ph., LAGRUE G., MILLIEZ P. - La fonction antihypertensive du rein.
Path. Biol. 13, 1044, 1965.

600) MIKAELOFF Ph., DUREAU G., RASSAT J.P., CHABERT M., DESCOTTES J. - Transplantation orthotopique du foie chez le chien. Problèmes techniques, étude de la réaction de rejet spontanée.
Ann. Chir. Thorac. Card. vasc. 19, 520; 1965.

601) MIKAELOFF Ph., DUREAU G., RASSAT J.P., DUBERNARD J.M., VUILLARD P., SPAY G., PHILIPPE M., DESCOTTES J. - Transplantation orthotopique du foie chez le chien:
II traitement immunosuppressif (imuran, actinomycine C)
Ann. Chir. 19, 1317; 1965.

602) MIKAELOFF Ph., DUREAU G., RASSAT J.P., DUBERNARD M. - Bilan de 100 transplantations hépatiques chez le chien avec hépatectomie totale du receveur.
Ann. Chir. Inf. 6, 81; 1965.

603) MILLER B.F., GONZALEZ G.E., NATHAN P. - Renal transplants in the rat.
J. Lab. Clin. Med. 58; 944, 1961.

604) MILLER J.F. - Immunological function of the thymus.
Lancet 11, 748; 1961.

605) MILLER J.F. - The thymus and transplantation immunity.
Brit. Med. J. 21, 111, 1965.

606) MILLER J.F., PIERCE J.C., VARCO R.L. - A functional and morphologic comparison of dog kidney autotransplants to the neck and pelvis.
Surg. Gyn. Obst. 119, 811; 1964.

607) MILLIEZ P., LAGRUE G., MEYER Ph., DEVAUX C., ALEXANDRE J.M. Action antihypertensive d'un extrait de rein de porc. in " Club International sur l'hypertension artérielle ". lère Réunion Paris, 1965. Expansion ed. 1966, p. 203.

608) MIMS M.M. - Hemodynamics of renal transplantation.
J. Urol. 61, 1419; 1953.

609) MIMS M.M. - The chyle lymphocytes in renal transplantation and long term survival of a canine renal homotransplant.
J. Urol. 87, 790; 1962.

610) MITCHELL R.M., BUDTZ-OLSEN O D., STEVENS B.G., DEVEREUX G. Sublethal total body irradiation and renal transplantion.
Transplantation 1, 388; 1963.

611) MOLLER G. - Prolonged survival of allogenic normal tissues in antiserum treated recipients.
Transplantation 2, 281; 1964.

612) MONGAR J.L., SCHILD O. - Cellular mechanisms in anaphylaxis.
Physiol.Rev. 42, 226; 1962.

613) MONTASTRUC P., GERAL J.P. - L'action extrarénale de l'aldostérone sur les échanges et les équilibres ioniques cellulaires.
Path. Biol. 13, 1038, 1965.

614) MOORE F.D. - Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 729; 1964.

615) MOORE F.D. - Experimental whole transplantation of liver and spleen.
Ann. Surg. 152, 374; 1960.

616) MOORE F.D. - Give and take.
1 vol. Saunders ed. Londres Philadelphie , 1964.

617) MOORE F.D., GRAFF R.J., LANG S., PAREIRA M.D. - Studies on the mechanism of death in pulmonary microembolism.
Surg. Gyn. Obst. 107, 615; 1958.

618) MOORE F.D., OLESEN K.H., Mac MURREY J.D., PARKER H.V., BALL R.M., BOYDEN C.M.
The body cell mass and its supporting environment.
1 vol. Saunders ed. Londres/Philadelphie, 1963.

619) MORGAN J.A. - The influence of cortisone on the survival of homografts of skin in the rabbit.
Surgery 30, 506; 1951.

620) MORRIS G.C., HEIDER C.F., HANDLEY C. - The effect of various types of prolonged renal ischemia or renal function.
Clin. Res. Proc. 4, 42; 1956.

621) MOULY R. - La greffe de peau chez l'homme.
in " La greffe " 1 vol. Masson ed. Paris, 1962, p. 220.

622) MOWBRAY J.F., KENYON J.R. - An experimental study on the action of 5 - hydroxy-tryptamine antagonists on the recently transplanted renal autografts, homografts and heterografts.
Bull. Soc. Int. Chir. 20, 604, 1961.

623) MOYER J.H., HEIDER C., MORRIS G.C., HANDLEY C. - Hypothermia: effect of hypothermia on renal damage resulting from ischemia.
Ann. Surg. 146, 152; 1957.

624) MOYER J.H., MORRIS G.C., DE BAKEY M.E. - Hypothermia : effect on renal hemodynamics and on excretion of water and electrolytes in dog and man.
Ann. Surg. 145, 26; 1957.

625) MOYER J.H., HEIDER C., MORRIS G.C., HANDLEY C. - Renal failure: the effect of complete renal artery occlusion for variable periods of time as compared to exposure to subfiltration arterial pressures below 30 mmHg for similar periods.
Ann. Surg. 145, 41; 1957.

626) MUIRHEAD E.E. - Homogenous renal transplants after bilateral nephrectomy.
Am. J. Med. 13, 649; 1952.

627) MUIRHEAD E.E., DANIELS E.G., HINMAN J.W. - Renomedullary antihypertensive principle.
in " Club international sur l'hypertension artérielle ". 1ère Réunion Paris, 1965, Expansion ed. 1966, p. 177.

628) MUIRHEAD E.E., GROVES M. - Homogenous, renal transplantation in dogs associated with positive Coombs test and anemia. Arch. Path. Chicago 59, 223; 1955.

629) MUIRHEAD E.E., JONES F., GRAHAM P. - Hypertension following bilateral nephrectomy of the dog - the influence of dietary protein on its pathogenis with emphasis in its development in the absence of extracellular fluid expansion. Circulation Res. 1, 439; 1960.

630) MUIRHEAD E.E., JONES F., STIRMAN J.A. - Antihypertensive property of extract from renal medulla. J. Lab. Clin. Med. 32, 73 ; 1959.

631) MUIRHEAD E.E., STIRMAN J.A., JONES F. - Renal autoexplantation and protection against renal hypertensive cardiovascular disease and hemolysis. J. Clin. Invest. 39, 266; 1960.

632) MUIRHEAD E.E., STIRMAN J.A., JONES F. - Renal autoexplantation and a functional characterization of non excretory renal tissue. J. Clin. Invest. 38, 1027, 1959.

633) MUIRHEAD E.E., STIRMAN J.A., JONES F., LESCH W., BURNS M., FOGELMAN M.J. - Cardiovascular lesions following bilateral nephrectomy of dog. Role of hypertension and other factors in pathogenesis. Arch. Int. Med. 91, 250; 1953.

634) MUIRHEAD E.E., STIRMAN J.A., LESCH W., JONES F. - The reduction of post-nephrectomy hypertension by renal homotransplantation. Surg. Gyn. Obst. 103,673; 1956.

635) MURPHY J.B., MORTON J.J. - The lymphocyte in natural and induced resistance to transplanted cancer. J. Exp. Med. 22, 204; 1915.

636) MURPHY J.B., STURM E. - Conditions determing the transplantability of tissues to the brain. J. Exp. Med. 38, 183; 1923.

637) MURRAY J.E. - Homotransplantation. Surg. Gyn. Obst. 118, 303; 1964.

638) MURRAY J.E. - Organ transplantations the kidney and the skin. Southern Med. J. 55, 890; 1962.

639) MURRAY J.E., BALANKURA O., GREENBERG J.B., DAMMIN G.J. - Reversibility of kidney homograft reaction by retransplantation and drug therapy.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 99, 768; 1962.

640) MURRAY J.E., GLEASON R., BARTHOLOMAY A. - Second report of registry in human kidney transplantation.
Transplantation 2, 660; 1964.

641) MURRAY J.E., GLEASON R., BARTHOLOMAY A. - Third report of the human kidney transplant registry.
Transplantation 3, 294; 1965.

642) MURRAY J.E., HARRISON J.H. - Management of 50 patients with kidney transplant induding 18 pairs of twins.
Am. J. Surg. 105, 205; 1963.

643) MURRAY J.E., HOLDEN R. - Transplantation of kidneys : experimentally and in human cases.
Am. J. Surg. 87, 508; 1954.

644) MURRAY J.E., LANG S., MILLER B.F. - Functional status of single autotransplanted kidneys in the dog.
Fed. Proc. 13, 268; 1954.

645) MURRAY J.E., LANG S., MILLER B.F., DAMMIN G.J. - Prolonged functional survival of renal autotransplants in the dog.
Surg. Gyn. Obst. 103, 15; 1956.

646) MURRAY J.E., MERRILL J.P., DAMMIN G.J., DEALY J.B., ALEXANDRE G.W., HARRISON J.H. - Kidney transplantation in modified recipients.
Ann. Surg. 156, 337; 1962.

647) MURRAY J.E., MERRILL J.P., DAMMIN G.J., DEALY J.B., WALTER C.W., BROOKE M.S., WILSON R.E. - Studies on transplantation immunity subsequent to total body irradiation, including a clinical and experimental investigation.
Surgery 48, 272; 1960.

648) MURRAY J.E., MERRILL J.P., DAMMIN G.J. , HARRISON J.H. - Current evaluation of human kidney transplantation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 545; 1964.

649) MURRAY J.E., MERRILL J.P., HARRISON J.H. - Renal homotransplantation in identical twins.
Surg. Forum 6, 432; 1955.

650) MURRAY J.E., MERRILL J.P., HARRISON J.H. - Renal homotransplantation in identical twins.
Ann. Surg. 148, 343; 1958.

651) MURRAY J.E., MERRILL J.P., HARRISON J.H., WILSON R.E., DAMMIN G.J. - Prolonged survival of human kidney homografts by immunosuppressive drug therapy.
New Eng. J. Med. 268, 1315; 1963.

652) MURRAY J.E., REID D.E., HARRISON J.H., MERRILL J.P. - Successful pregnancies after human renal transplantation.
New. Eng. J. Med. 269, 341; 1963.

653) MURRAY J.E., SHEIL A.G., MOSELEY R., KNIGHT P. , DICKINSON-Mac GAVIC Ch.B., DAMMIN G.J. - Analysis of mechanism of immunosuppressive drugs in renal homotransplantation.
Ann. Surg. 160, 449; 1964.

654) MURRAY J.E., WILSON R.E., DEALY J.B., SADOWSKY N.L., CORSON J.M. - Fate of skin grafts in irradiated rabbits treated marrow from single and multiple donors.
Bull. Soc. Int. Chir. 18, 364; 1959.

655) NAGEL R. - Tierexperimentelle Untersuchungen uber die medikamentöse Beeinflussung der Immunreaktion bei Homotransplantation von Niere.
Habilitations Schrift 1963, Freie Universität Berlin.

656) NAJJAR V.A. - Some aspects of antibody-antigen reactions and theoretical considerations of the immunologic response.
Phys.Rev. 43, 243; 1963.

657) NAKAMOTO S., STRAFFON R.A., KOLFF W.J. - Human renal homotransplantation with cadaver kidneys.
J. Amer. Med. Ass. 192, 302, 1965.

658) NATHAN P. - Metabolism of the dog transplanted kidney.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 207; 1962.

659) NATHAN P., BIEBER S., ELION G.B., HITCHINGS G.H. - Detection of agents which interfere with the immune response.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107, 1796; 1961.

660) NATHAN P., GONZALEZ E.E., BLANK S., HANENSON I.B., MILLER B.F. - Transplantation of the fetal dog kidney.
Fed. Proc. 21, 38; 1962.

661) NATHAN P., HANENSON I.B., BLANK S. - Effect of adult blood pressure on the fetal vessels of the transplanted dog kidney.
Surgery 54, 656 1963.

662) NEELY W.A., TURNER M.D. - The effect of arterial, venous and arteriovenous occlusion on renal blood flow.
Surg. Gyn. Obst. 108, 669; 1959.

663) NIELSEN A.L., TRAUTNER K., MONSTGARD J. - Kidney transplantation.
J. Clin. Lab. Invest. 1, 349; 1949.

664) NOSSAL G.J.V. - Cellular genetics of immune responses.
in " Advances in Immunology ". 1 vol. N.Y. Acad. Press. 1962.

665) NOWELL P.C., DEFENDI V. - Distribution of proliferating donor cells in runt disease in rats.
Transplantation 2, 375; 1964.

666) O'CONOR V.J. - The role of ureter in renal transplantation. A full length ureteral transplant.
J. Urol. 86, 51; 1961.

667) ODEN B. - Microlymphangiographic studies of experimental skin homografts.
Acta Chir. Scand. 121, 233; 1961.

668) OGDEN D.A., SITPRIJA V., HOLMES J.H. - Function of the renal homograft in man immediately after transplantation.
Amer. J. Med. 38, 873; 1965.

669) OLIVERAS F.E., KELLY W.D., MERCHANT C. - Effect of thymectomy on immune reactions in adult dogs.
Surg. Forum 14, 184, 1963.

670) OLMSTED F., PAGE I.H. - Hemodynamic aspect of prolonged infusion of angiotensin into unaesthetized dogs.
Circulation Res. 16, 140; 1965.

671) OMAE T., MASSON G.M.C., PAGE .I.H. - Release of pressor substances from renal grafts originating from rats with renal hypertention.
Circulation Res. 9, 441; 1961.

672) ORMOS J., NEMETH A. - Morphologische Beobachtung bei der menschlischen Nierentransplantation.
Virch. Arch. Path. Anat. 337, 395; 1964.

673) OUDOT J. - Transplantation rénale. Anastomose par prothèse no métallique.
Presse Méd. 56, 319; 1948.

674) PARKINSON D., WOODWORTH H.C. - Observation on vessels and organ transplants.
J. Exper. Med. 5, 49; 1947.

675) PARONETTO F., HOROWITZ R.E., SICULAR A., BURROWS L., KARK A.E., POPPER H. - Immunologic observations on homografts: the canine liver.
Transplantation 3, 303; 1965.

676) PARRA J., TORRES J.A., ALVAREZ F., RIBAS J., ALBERT C., OLIVERA H. - Cumulative production of drug irradiation chimera as a method of inducing tolerance for homotransplantation of kidney.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 99, 781; 1962.

677) PARSONS F.M., MARKLAND C. , RAPER C.P., FOX M. - Cadaveric renal transplantation.
Brit. Med. J. 1, 930; 1963.

678) PASSEREAU G., VITTORI J., VIGNE J., FRANCFORT R. - Réflexions à propos de l'emploi des homogreffes de peau humaine incluses et congelées.
Lyon Chir. 57, 784; 1961.

679) PATTON H.S., PAGE I., OGDEN E. - The results of nephrectomy on experimental renal hypertension.
Surg. Gyn. Obst. 76, 493; 1943.

680) PAULING L. - A theory of the structure and process of formation of antibodies.
J. Amer. Chem. Soc. 62, 2643; 1940.

681) PAYRAU P. - Conservation des tissus et transplantationschirurgicales.
in " Survie et Conservation Biologique ". 1 vol. 1963, p. 307. Masson ed. Paris.

682) PAUNZ L. - Eine neue Methode der Autotransplantation der Niere.
Zsch. Exp. Med. 71, 688; 1930.

683) PEACOK E.E. - Tissue transplantation and plastic surgery.
Surg. Gyn. Obst. 122, 290; 1966.

684) PEARL M.A., Mac CRACKEN B.H., WOODY H. - Heterologous kidney transplants.
Clin. Res. 12, 237; 1964.

685) PEART W.S., BROWN J.J. - Effect of angiotensin on urine flow and electrolyte excretion in hypertensive patients.
Lancet 1, 28; 1961.

686) PEER L.A. - Behaviour of skin, grafts exchanged between parents and offspring.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 73, 584; 1958.

687) PERRIN J., TRAEGER J., SAUBIER E., FRIES D., ARCHIMBAUD J.P. BONNET P. - A propos de deux cas d'térotransplantation rénale chez l'homme.
Lyon Chir. 62, 74 ; 1966.

688) PERRY M.O., WYLIE E.J. - Renal capsulotomy and renal failure: an experimental evaluation.
Surgery 59, 401; 1966.

689) PERSKY L., JACOB S. - Effect of A.C.T.H. and cortisone on homogenous kidney transplants.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77, 66; 1951.

690) PETROV B.A. - Skin grafts in the treatment of burns.
Bull. Soc. Int. Chir. 18, 491; 1959.

691) PHILLIPS R.A., HAMILTON P.B. - Effect of 2o,60,120 minutes of renal ischemia on glomerular and tubular function.
Am. J. Physiol. 152, 523; 1948.

692) PIERCE J.C., MEEKER W.R., WEINER D., WEINER R., VARCO R.L. - DNA synthesis in regional lymph nodes during skin homografts rejection.
Surg. Forum 11, 33; 1960.

693) PIERCE J.C., VARCO R.L. - Technical considerations in the transplantation of the kidney to the dog's neck.
J. Surg. Res. 4 , 275; 1964.

694) PIERCE J.C., VARCO R.L. - Induction of tolerance to a canine renal homotransplant with 6-mercapto-purine.
Lancet 1, 781; 1962.

695) PIERCE J.C., VARCO R.L. - Effects of long term 6-mercapto-purine treatment upon kidney homotransplants in dogs.
Surgery 54, 124; 1963.

696) PIERCE J.C., VARCO R.L. - Effect of 6-mercapto-purine alone and in combination with other agents upon renal homograft rejection.
Dis. Chest. 45, 167; 1964.

697) PIERCE J.C., VARCO R.L., GOOD R.A. - Prolonged survival of a renal homograft in a dog treated with 6-mercapto-purine.
Surgery 50, 186; 1961.

698) PILLEMER L. - The properdin system.
Trans. N.Y. Acad. Sci. 17, 526; 1955.

699) PONTEN B. - Grafted skin. Observation on innervation and other qualities.
Acta Chir. Scand. suppl. 257; 1960.

700) PORTER K.A. - Morphological aspects of renal homograft rejection.
Brit. Med. Bull. 21, 171; 1965.

701) PORTER K.A. - Use of fetal haematopoïetic tissue to prevent late death in rabbit radiation chimeras.
Brit. J. Exp. Med. 40, 273, 1959.

702) PORTER K.A., CALNE R.Y. - Origin of the infiltrating cell in skin and kidney homografts.
Transplant. Bull. 26, 458; 1960.

703) PORTER K.A., CALNE R.Y., ZUKOSKI C.F. - Vascular and other changes in 200 canine renal homotransplants treated with immunosuppressive drugs.
Lab. Invest. 13, 809; 1964.

704) PORTER K.A., MARCHIORO J.L ., STARZL T.E. - Pathological changes in 37 human renal homotransplants treated with immunosuppressive drugs.
Brit. J. Urol. 37, 250, 1965.

705) PORTER K.A., PEART W.S., KENYON J.R., JOSEPH N.H., HOEHN R.J., CALNE R.Y. - The role of lymphocytes in the rejection of canine renal homotransplants.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 472; 1964.

706) PORTER K.A., THOMSON W.B., OWEN K., KENYON J.R. - Obliterative vascular changes in 4 human kidney homotransplants.
Brit. Med.J.2, 639; 1963.

707) POWERS S.R., BOBA A., HOSTRIK W., STEIN A. - Prevention of postoperative acute renal failure with mannitol in 100 cases.
Surgery 55, 15; 1964.

708) PREHN R.T. - The immunity-inhibiting role of the spleen and the effect of dosage and route of antigen administration in a homograft reaction.
Bull. Soc. Int. Chir. 18, 197; 1959.

709) PRENDERGAST R.A. - Cellular specificity of the homograft reaction.
J. Exp. Med. 159, 377; 1964.

710) PRESTON F.W., MACALAD F., GRABER R., JACKSON E.J., SPORN J. Function and survival of jejunal homotransplants in dogs with and without immunosuppressive treatment.
Transplantation 3, 224; 1965.

711) PRINGLE A. SMITH E.K. - Daily peritoneal dialysis in renal failure.
Brit. J. Urol. 36, 493; 1964.

712) PROUT G.B., MACALALOG E.V., DENIS L.J., HUME D.M. - Renal homotransplantation : serum protein patterns.
Invest. Urol. 1 , 457; 1964.

713) PROUT G.B., MACALALOG E.V., HUME D.M. - Serum and urinary lactic dehydrogenase in patients with renal homotransplants.
Surgery 56, 283; 1964.

714) PUZA A., DRAHOUSKY V., NEUBAUER E., KLIMES M., KNAZOVICKY M. Notes on the problems of transplantation of kidneys in dogs.
Transplantation 1, 385; 1963.

715) PUZA A., RUBINSTEIN P., KASAKURA S., VLAKOVIC S., FERREBEE D.W. - The production of isoantibodies in the dog by immunization with homologous tissue.
Transplantation 2, 722; 1964.

716) RAPAPORT F.T., CONVERSE J.M. - The immune response to multiple set skin homografts. An experimental study in man.
Ann. Surg. 147, 273; 1958.

717) RAPAPORT F.T., CONVERSE J.M., HORN L., BALLANTYNE D.L.,MULHOLLAND J.H. - Altered reactivity to skin homografts in severe thermal injury.
Ann. Surg. 159, 390; 1964.

718) RAPAPORT F.T., LAWRENCE H.S., THOMAS L., CONVERSE J.M., TILLETI W.S., MULHOLLAND J.H. - Cross reaction to skin homografts in man.
J. Clin. Invest. 41, 2166, 1962.

719) RAVINA A. - La transplantation des organes.
Presse Med. 72, 1515; 1964.

720) RAVINA A. - L'actinomycine C et son activité antitumorale.
Presse Med. 63, 1270; 1953.

721) REAMS G.B. - Use of cyclophosphamide in an attempt to modify the canine renal homograft response.
Nature 197, 713; 1963.

722) REEMSTMA K.B., Mac BRACKEN B.H., SCHLEGEL J. N., PEARL M.A., DE WITT C.W., CREECH O. - Reversal of early rejection after renal heterotransplantation in man.
J. Amer. Med. Ass. 187, 691; 1964.

723) REEMTSMA K.B., Mac CRACKEN B.H., SCHLEGEL J.N., PEARL M.A. Heterotransplantation of the kidney. Two clinical experiences.
Science 143, 700; 1964.

724) REEMSTMA K.B., Mac CRACKEN B.H., SCHLEGEL J.V., PEARL M.A., PEARCE C.W., DE WITT C.W., SMITH P.E., HEWITT R.L., FLINNER R.L., CREECH O. - Renal heterotransplantation in man.
Ann. Surg. 160, 384; 1964.

725) REINHARDT W.O., YOFFEY J.M.,- Lymphocyte content of lymph from the thoracic duct and cervical ducts in the guinea-pig.
J. Physiol. 136, 227; 1957.

726) REUBI F., Les nouvelles méthodes de mesure du débit sanguin rénal.
in " Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker ".
Paris 1965, 1 vol. Flammarion ed. p. 165.

727) RICHARDSON A.W., DENISON A.B., GREEN H.D. - A newly modified electromagnetic blood flowmeter capable of high fidelity flow registration .
Circ. Res. 5 , 430; 1952.

728) RIVERA-LOPEZ R., YOUNGER P.C., CHACON E., FUENTES M., SURANO F. - Problèmes vasculaires de transplantations rénales.
J. Urol. nephrol. 68, 419; 1962.

729) ROBERTS J., WARWICK G.P. - The mode of action of alkylating agents. Studies on the metabolism of myleran. The reaction of myleran with naturally occuring thiols in vitro.
Biochem. Pharmacol. 6, 205; 1961.

730) ROBERTSON W.J., HORVATH S.M. - Cardiovascular hemodynamic consequence to cross-circulation in the dog.
Am. J. Physiol. 192, 345; 1958.

731) ROBICSEK T., SANGER P.W., TAYLOR F.W. - A blood flow meter for extracorporeal surgery.
Surgery 46, 396.

732) ROGERS B.O. - The genetics of skin homotransplantation in the human.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 64, 741; 1957.

733) ROSAS R., GOMEZ A., MONTAGUE D., GROSS M., HOOBLER W.S.-Hemodynamic effects of renal transplants in hypertensive and control rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115, 4; 1964.

734) ROSS E.J. - Total exchangeable sodium in hypertensive pa - tients.
Clin. Sci. 15, 81; 1956.

735) ROSS J.A., SAMUEL E., MILLAR D.R. - Variations in the renal vascular pedicle. An anatomical and radiological study with particular reference to renal transplantation.
Brit. J. Urol. 33, 478; 1961.

736) ROTHBARD S., WATSON P.F. Renal glomerular lesions induced by rabbit antirat collagen serum in rats prepared with adjuvant.
J. Exp. Med. 109, 633; 1959.

737) ROTHBARD S., WATSON P.F. - Antigenicity of rat collagen. Demonstration of antibody to rat collagen in the renal glomeruli of rats by fluorescence microscopy.
J. Exp. Med. 113, 1041; 1961.

738) ROWE M.I., MARTIN D.E. TOSE L., MABSETH D.C., DETERLING R.A. A new method of parabiosis in dogs utilizing a common channel with aortic cross circulation.
Surg. Forum 12, 145; 1961.

739) ROWLEY D.A. - Effect of splenectomy on formation of circulating antibody in adult male albino rat.
J. Immunol. 64, 289; 1950.

740) RUBIN A.L., STENZEL K.H., HIRSCHHORN K., BACH F. - Histocompatibility and immunologic comptence in renal homotransplantation.
Science 143, 815; 1964.

741) RUNDLES R.W., LASZLO J., ITOGA G., HOBSON J.B., GARRISON F.E Clinical and hematologic studies of 6-I-methyl-4-nitro-5-imidazolyl - thiopurine and related compounds.
Cancer Chemoth. Rep. 14, 99; 1961.

742) RUSSEL P.S., MONACO A.P. - The biology of tissue transplantation.
1 vol. Little Brown ed. 1965.

743) SALUIN S.B., SMITH R.F. - The specificity of allergic reactions : delayed Arthus hypersensitivity.
J. Exp. Med. 111, 465; 1960.

744) SAPIRSTEIN L.A., BRANDT W.L., DRURY D.R. - Production of hypertension in the rat by substituting hypertonic sodium chloride for drinking water.
Proc. Soc. Exp. Biol. 73, 82; 1950.

745) SCHEIBE J.R., GIRALDI E., VERMEULEN C.W. - The effect of temporary renal vascular occlusion on kidney function.
Surgery 25, 724; 1949.

746) SCHENK W.G. - Methods for measurement of blood flow.
Int.. Abst. Surg. 111, 103; 1960.

747) SCHENK W.G., ANDERSEN M.N. - Human ascending aortic blood flow measurements. Immediate application of diagnostic and physiologic confirmation obtained during cardiac surgical procedures.
Ann. Surg. 160, 366; 1964.

748) SCHMID H.E., GARRETT R.C., SPENCER M.P. - Intrinsic hemodynamic adjustements to reduced renal pressure gradients.
Circ.Res. 15 , suppl. 1 , 170; 1964.

749) SCHIMMEL H., WACJNER C., LEGRAIN M. - Sur une méthode de congélation de reins de rat par une circulation interne d'azote froid.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 8, 1033; 1963.

750) SCHINKEL P.G., FERGUSON K.A. - Skin transplantation in the fetal lamb.
Aust J. Biol. Sci. 6, 533; 1953.

751) SCHLOERB . P.R., WALDORF R.D., WELSH J.S. - The protective effect of kidney hypothermia on total renal ischemia.
Surg. Gyn. Obst. 1o9, 561; 1959.

752) SCHWARTZ J., BLOCH R., VELLY J. - Aldostérone et hypertension artérielle.
in " Acquisition Médicales Récentes " 1 vol.
Expansion ed. Paris 1964.

753) SCHWARTZ J., BLOCH R., VELLY J., IMBS J.L. - Rémine plasmatique dans l'hypertension artérielle expérimentale et humaine.
in " Club International sur l'hypertension artérielle ". 1ère Réunion Paris 1965, 1 vol. Expansion Ed. p. 33

754) SCHWARTZ R.S., BELELOTTI L. - The treatment of chronic murine homologous disease.
Transplantation 3, 179; 1965.

755) SCHWARTZ R.S., DAMESHEK W. - The effects of 6 mercapto-purine on homograft reactions.
J. Clin. Invest. 39, 952; 1960.

756) SCHWARTZ R.S., DAMESHEK W. - Drug induced immunological tolerance.
Nature 183, 1682; 1959.

757) SCHWARTZ R.S., MISRA D., DAMESHEK W. - A technique of bone marrow transplantation in man.
Blood. 15, 137; 1960.

758) SCHWARTZ R.S., STACK J., DAMESHEK W. - Effect of 6-mercaptopurine on antibody production.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99, 164; 1958.

759) SCOTHORNE R.J. - Lymphatic repair and the genesis of homograft immunity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 73, 673; 1958.

760) SEITZMAN D.M., MAZZE R.I., SCHWARTZ F.D., BARRY K.G. - Mannitol diuresis : a method of renal protection during surgery.
J. Urol. 90, 139; 1963.

761) SEMB G., KROG J., JOHANSEN K. - Renal metabolism and blood flow during local hypothermia studied by means of renal perfusions in situ.
Acta Chir. Scand., suppl. 253, p. 196; 1960.

762) SERVELLE M., SOULIE P., ROUGEULLE J., DELAHAYE G., TOUCHE M. Greffe d'un rein de supplicié à une malade avec rein unique congénital, atteinte de néphrite chronique azotémique hypertensive.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 67, 99; 1951.

763) SHACKMANN R., DEMPSTER W.J., WRONG O.M. - Kidney homotransplantation in human.
Brit. J. Urol. 35, 222; 1963.

764) SHAPIROFF B.G., KAU Q.Y. - Cannulation of the human thoracic duct.
Surgery 45, 814; 1959.

765) SHEIL A.G., MOSELEY R., MURRAY J.E. - Differential survival of skin and renal homografts in dogs on immunosuppressive drugs.
Surg. Forum 15, 1964.

766) SHORTER R.G., TITUS J.L., MARCEAU J.P., HALLENBECK G.A. - Renal homotransplantation in dogs.
J. Surg. Res. 4, 537; 1964.

767) SHUMWAY N.E. - Transplantation of the heart.
Surg. Gyn. Obst. 117, 361; 1963.

768) SICULAR A., DREILING D.A., PARONETTO F., KARK A.E. - Studies of the homotransplanted canine liver.
Surg. Forum 14, 202; 1963.

769) SIMONSEN M. - The acquired immunity concept in kidney homotransplantation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 59, 448; 1955.

770) SIMONSEN M. - Le concept de la réaction du greffon contre le porte-greffe.
in " La Biologie des Homogreffes ". 1 vol. CNRS ed. Paris, 1957, p. 261.

771) SIMONSEN M., BULMAN J., GAMMELTOFF A., JENSEN E., JORGENSEN R. - Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. Experimental and morphological investigations.
Acta. Path. Microbiol. Scand. 32, 1; 1953.

772) SIMONSEN M., JENSEN E. - The graft versus host assay in transplantation chimeras
Bull. Soc. Int. Chir. 18, 234; 1959.

773) SIMONSEN M., SORENSEN F. - Homoplastic kidney transplantation in dogs.
Acta Chir. Scand. 99, 61; 1949.

774) SIMSO L.A., TELANDER R.L., HITCHCOK C.R. - Hypertension following renal autografting in Kenya baboon.
Surg. Forum 14, 170; 1963.

775) SINGH L.M., VEGA R.E., MAKIN G.S., HOWARD J.M. - External thoracic duct fistula and canine renal homograft.
J. Amer. Med. Ass. 191, 1009; 1965.

776) SISKIND G.W., THOMAS L. - Studies on the runting syndrome in new born mice.
in " Biological Problems of Grafting ".
1 vol. Blackwell ed. Oxford 1959, p. 176.

777) SISKIND G.W., THOMAS L. - Studies on the runting syndrome in new born mice.
Bull. Soc. Int. Chir. 18, 208; 1959.

778) SKOWRON-CENDRZAK A. - Facilitation of homografts tolerance in parabiotic mice by treatment with amethopterin.
Transplantation 2, 487; 1964.

779) SMITH A.V. - Discussion on the survival of tissues at low temperatures.
Proc. R. Soc. Med. 47, 57; 1953.

780) SMITH A.V., LOVELOCK J.E., PARKES A.S. - Ressuscitation of hamsters after supercooling or partial crystallisation at body temperatures below 0 °.
Nature 173, 1136; 1954.

781) SMITH G.T., CALNE R.Y., MURRAY J.E., DAMMIN G.J. - Anatomic observations on the renal vessels in man with reference to kidney transplantation.
Surg. Gyn. Obst. 115, 682; 1962.

782) SNELL G.D. - The genetics of transplantation.
J. Nat. Canc.Inst. 14, 691; 1953.

783) SNELL G.D. - The immunogenetics of tumor transplantation.
Cancer Res. 12, 543; 1952.

784) SNYDER G.B., KINSKY R., VOISIN G.A. - Evaluation of homograft prolongation methods.
Plastic Reconst. Surg. 33, 110; 1964.

785) SOLOWEY A.C., RAPAPORT F.T. - Immunologic responses in cancer patients.
Surg. Gyn. Obst. 121, 756; 1965.

786) STARZL T.E. - Experience in renal transplantation.
1 vol. Saunders ed. 1964, Philadelphie.

787) STARZL T.E., BRITTAIN R.S., STONNINGTON O.T., COPPINGER W. WADDELL W.R. - Renal transplantation in identical twins.
Arch. Surg. 86, 600; 1963.

788) STARZL T.E., KAUPP H.A., BROCK D.R., LINMAN J.W. - Studies on the rejection of the transplanted homologous dog liver.
Sur. Gyn. Obst. 112, 135; 1961.

789) STARZL T.E., KAUPP H.A., BROCK D.B., BUTZ G.W., LINMAN J.T. Homotransplantation of multiple visceral organs. Am. J. Surg. 103, 219; 1962.

790) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., BRITTAIN R.S., HOLMES J.H., WADDELL W.R. - Clinical problems in renal homotransplantation. J. Amer. Med. Ass. 187, 734; 1964.

791) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., HERMANN G., BRITTAIN R.S., WADDELL W.R. - Renal homografts with major donor-recipient blood group incompatibility. Surgery 55, 195; 1964.

792) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., HERMANN G., BRITTAIN R.S., WADDELL W.R. - Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibility. Surg. Forum 14, 214; 1963.

793) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., HOLMES J.H., WADDELL W.R. - The incidence, cause and significance of immediate and delayed oliguria or anuria after human renal transplantation. Surg. Gyn. Obst. 118, 819; 1964.

794) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., MORGAN W.W., WADDELL W.R., - A technique for use of adult renal homografts in children. Surg. Gyn. Obst. 119, 106; 1964.

795) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., PETERS G.M., KIRKPATRICK C.H., WILSON W.E. - Renal heterotransplantation from baboon to man. Experience with 6 cases. Transplantation 2, 752; 1964.

796) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., PORTER K.A., MOORE C.A., RIFKIND D.R., WADDELL W.R. - Renal homotransplantation. Late function and complications. Ann. Int. Med. 61, 470; 1964.

797) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., RIFKIND D.R., DICKINSON T.C., STONNINGTON O.T., WADDELL W.R. - Technique of transplantation : experience with 42 cases. Arch. Surg. 89, 87; 1964.

798) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., RIFKIND D.R., HOLMES J.H., ROWLANDS D.T., WADDELL W.R. - Factors in successful renal transplantation. Surgery 56, 296; 1964.

799) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., ROWLAND D.T., KIRKPATRICK C.H., WILSON W.E., RIFKIND D.R., WADDELL W.R. - Immunosuppression after experimental and clinical homotransplantation of the liver.
Ann. Surg. 160, 411; 1964.

800) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., TERASAKI P.I., PORTER K.A., FARIS T.D., HERRMANN T.J., UREDOUOE D.H., HUTT M.P., OGDEN D.A., WADDELL W.R. - Chronic survival after human renal homotransplantation. Lymphocyte - antigen matching, pathology and influence of thymectomy.
Ann. Surg. 162, 749; 1965.

801) STARZL T.E., MARCHIORO T.L., WADDELL W.R. - The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance.
Surg. Gyn. Obst. 117, 385; 1963.

802) STEINMULLER D. - Failure of lyophilized tissues to evoke a secondary response to skin homografts.
Transplantation 2, 383; 1964.

803) STETSON C.A. - Role of humoral antibody in homograft reaction.
in " Advances in Immunology ". 1 vol. 1963, Blackwell ed. Oxford, p. 97.

804) STIFFEL C., HALPERN B.N., MOUTON B., BIOZZI G., MATHE G. Effets comparés des doses infralétates d'irradiation sur l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial chez la souris.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 4, 164; 1959.

805) STITCH R. - Uber biologische Veränderungen nach Gefäss und Organtransplantationen.
Zbl. Chir. 35, 1336, 1908.

806) STONE H.B., KENNEDY W.J. - Survival of heterologous mammalian transplants.
Ann. Surg. 159, 645; 1964.

807) STORMONT C., WEIR W.C., LANE L.L. - Erythrocyte mosaecism in a pair of sheep.
Science 118, 695; 1953.

808) STRAFFON R.A., NAKAMOTO S., KOLFF W.J. - Clinical experience with renal transplantation.
Brit. J. Urol. 37, 370; 1965.

809) SULLIVAN R.D., STETCHER G., STEINBERG S.S. - Value of bone marrow and spleen cell suspensions for survival of lethally irradiated dogs.
J. Nat. Cancer Inst. 23, 367; 1959.

810) SURMONT J.A., DUTREIX A., LALANNE C.M. - Les irradiations in toto pour greffe de tissu ou transplantation d'organe chez l'homme.
J. Rad. Elect. 41, 679; 1960.

811) SUTTON W.T., HAGEN F.V.,GRIFFITHS B.H., PRESTON F.W. - Drug effect on survival of homografts of skin.
Arch. Surg. 87, 840; 1963.

812) TAQUINI A.C., BLAQUIER P., TAQUINI A.C. Jr. - Studies on the renal humoral mechanism of chronic experimental hypertension.
Circulation 17, 672; 1958.

813) TAVERNIER M., BOUCHER N. (Du), VAYSSE J. - Problèmes d'anesthésie et de réanimation per-opératoires posés par la transplantation rénale chez l'homme.
Anesth. Analg. Réan. 22, 129, 1965.

814) TELANDER R.L. - Prolonged normothermic perfusions of the isolated primate and sheep kidney.
Surg. Gyn. Obst. 118, 347; 1964.

815) TERASAKI P.I., MARCHIORO T.L., STARZL T.E. - Serotyping of human lymphocyte antigens : preliminary trials on long term kidney homograft survivors.
in " Histocompatibility testing ", 1 vol. Nat. Acad. Sci. ed. 1963, p. 83.

816) TETIRICK J.E., MENGOLI L. - Calibration and use of square wave electromagnetic flow-meter.
Surgery 54, 622; 1963.

817) TIGERSTEDT R., BERGMANN P . Niere und Kreislauf.
Skand. Arch. Physiol. 8, 223; 1898.

818) TITUS J.L., SHORTER R.G., PAYNE W.S. - Transplantation of the lung.
Med. Clin. North. Am. 48, 1089, 1964.

819) TORIAN L., BINION J. - Tissue cations und water in arterial hypertension.
Circulation 5, 754; 1952.

820) TOBIAN L., RED LEAFF P.D. - Ionic composition of the aorta in renal and adrenal hypertension.
Amer. J. Physiol. 192, 325; 1958.

821) TOBIAN L., SCHONNING S., SEEFELDT C. - The influence of arterial pressure on the antihypertensive action of a normal kidney : a biological servomechanism.
Ann. Intern. Med. 60, 378; 1964.

822) TODD R.S., LAINE J.B., SINGH L.M., VEGA R.E., HEIDER C., HOWARD J.M. - Effects of aldosterone on prolongation of renal homotransplants in dogs.
Surg. Gyn. Obst. 119, 758; 1964 .

823) TOUSSAINT Ch., VERNIORY A. - Etude de l'hypertension et des nécroses artérielles chez le chien néphrectomisé maintenu en vie pendant 7 à 15 jours.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 1, 518; 1956.

824) TOWBIN A. - The heterologous transplantation of human tumors.
Cancer Res. 11, 716; 1951.

825) TRAEGER J., FRANCOIS B., ZECH P., LAURENT G., MOSKOVTCHENKO J.F., POZET N., COLLARD D. - Les accidents hypertensifs de la grande insuffisance rénale traitée par les épuratio extrarénales. Leur relation avec la rétention sodée.
Path. Biol. 13, 1063; 1965.

826) TRENTIN J.J. - Tolerance and homologous disease in unirradiated F_1 hybrid mice receiving parental lymphoid tissue.
in " Biological Problems of Grafting ". 1 vol. Blackwell ed. Oxford, 1959, p. 257.

827) TRUETA J., BARCLAY A.E., DANIEL P.M., FRANKLIN J.K., PRICHARD M.L. - Studies of the renal circulation.
1 vol. Blackwell ed. Oxford 1947.

828) TSUDI Y., TOMITA M., KAWASHIMA N., SHIGEMATSU S. - The experi mental study on lung transplantation.
Acta Med. Nagasaki 9, 22; 1964.

829) TUNNER W.S., CARBONE P.P., BLAYLOCK W.K., IRVIN G.L. - Effect of thoracic duct lymph drainage on the immune response in man.
Surg. Gyn. Obst. 121, 334, 1965.

830) TYLER H.M., WILLIAMS M.A., DEMPSTER W.J. - Metabolism of canine renal transplants.
Nature 201, 84; 1964.

831) UNGER E. - Nierentransplantation.
Dtsch. Med. Wchr. 35, 905; 19o9.

832) UNGER E. - Uber Nierentransplantationen.
Berlin Klin. Wschr. 46, 1056, 1909.

833) UNGER E. - Nierentransplantationen.
Berl. Klin. Wschr. 47, 573; 1910.

834) UNGER E. - Demonstration eines Hundes mit transplantierten Nieren.
Physiol. Ges. Berlin 34, 20; 1910.

835) VADOT L., LATREILLE R. - Evolution de l'activité du coeur isolé en vue de sa transplantation.
Ann. Chir. Thor. Cardiovasc. 19, 571; 1965.

836) VALDES E.F., HASHIBA R., GOTTA H., PECORINI V. - Utilisation de la clearance du Na radioactif dans l'étude de la vascularisation des lambeaux cutanés.
Presse Med. 72, 2464; 1964.

837) VANCIL M.E., HARDIN C.A. - Heterologous parabiosis.
Arch. Surg. 88, 452; 1964.

838) VANDAME A. - Anesthetic aspects of renal homotransplantation in man. Notes of care of uremic patients.
Anesthesiology 6, 193; 1962.

839) VAN ROOD J.J., VAN LEUWEN A., EERNISSE J.G., FREDERICKS E., BOSCH L.J. - Relationship of leucocyte groups to tissue transplantation compatibility.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 285; 1964.

840) VEITH F.J., LUCK R.J., MURRAY J.E. - The effects of splenectomy on immunosuppressive regimens in dogs and man.
Surg. Gyn. Obst. 121, 299; 1965.

841) VELLY J., BLOCH R., SCHWARTZ J., SCHMID F. - Flot plasmatique rénal chez le rat normal et hypertendu.
Thérapie 120, 1607; 1965.

842) VEYRAT R., BRUNNER H.R., MANNING E.L., MULLER A.F. - Confrontation de l'action pressive de l'angiotensine, du taux de la rénine plasmatique et de l'aldostérone chez l'homme.
in " Club International sur l'hypertension artérielle ". 1ère Réunion Paris, 1965. Expansion ed. 1966, p. 259.

843) VIEUCHANGE J. - Conservation des tissus et activité biologique in " Survie et Conservation Biologique ". 1 vol. Masson ed. Paris, 1963

844) VILLARD E., PERRIN E. - Transplantation rénale. Lyon Chir. 10, 109; 1913.

845) VILLARD E., TAVERNIER L. - La transplantation du rein. Presse Méd. 18, 489; 1910.

846) VILLARD E., TAVERNIER L. - Transplantation d'un rein de chien sur une chèvre. C.R. Soc. Biol. 58, 1020; 1910.

847) VILLARD E., TAVERNIER L. - Un cas de transplantation expérimentale du rein. Lyon. Méd. 115, 68; 1910.

848) VOISIN G.A. - Réaction aux greffes incompatibles et réactions immuno-pathologiques. in " La Greffe "; 1 vol. Masson Ed. Paris 1961, p. 85.

849) VOISIN G.A., MAURER P. - Sur une dermatose expérimentale apparue chez des lapins traités par des extraits de peau homologue. Sem. Hôp. 31, 1909; 1955.

850) VOS O., DE VRIES M.J., COLLENTEUR J.C., VAN BEKKUM D.W. - Transplantation of homologous and heterologous lymphoïd cells in X irradiated and non irradiated mice. J. Nat. Cancer Inst. 23, 53; 1959.

851) VOURC'H G., WINCKLER C., GERMAIN A., MIRAILLE A., PELLATI J., CAKMUR D. - Problèmes anesthésiques posés par les greffes du rein. Acta Inst. Anesthésiol. 10, 91; 1961.

852) WAKSMAN B.H. - Bases cellulaires de la réponse immunitaire. Ann. Inst. Pasteur 105, 465; 1963.

853) WAKSMAN B.H. - Experimental allergic encephalomyelitis and th " auto-allergic " diseases. Int. Arch. Allergy 14, suppl. 1959.

854) WALLER M., IRBY R., MULLINAX F., TOONE E.C. - Connective tissue disease and rheumatoid factors in patients with renal transplants. N. Engl. Med. J. 273, 12; 1965.

855) WAX S.H., Mac DONALD D.F. - Analysis of the I^{131} sodium-iodohippurate renogram.
J. Amer. Med. Ass. 179, 140; 1962.

856) WEATHERLY-WHITE R.C., GOODMAN D.B. - The nucleic acid response to skin homografts. A quantitative and cytochemical study.
Plast. Reconst. Surg. 31, 224; 1963.

857) WEATHERLY-WHITE R.C., STARK R.B., FOREST M. - Physiologic evidence of lymphatic repair after skin homotransplantation.
Surgery 50, 784; 1961.

858) WEIDNER W., RILEY J., HANAFEE W. - Angiographic evaluation in renal transplantation.
Radiology 83, 579; 1964.

859) WEINER J., SPIRO D., RUSSEL P.S. - An electron microscopic study of the homograft reaction.
Am. J. Path. 44, 319; 1964.

860) WEISER R.S., GRANGER G.A., BROWN W., BAKER P., JUTILA J., HOLMES B. - Production of acute allogenic disease in mice.
Transplantation 3, 10; 1965.

861) WESSLEN T. - Passive transfer of tuberculin hypersensitivity by viable lymphocytes from the thoracic duct.
Acta Tuber. Scand. 26, 36; 1952.

862) WEST C.D., FOWLER R., NATHAN P. - The relationship of serum-globulins to transplant rejection in the dog studied by paper and immunoelectrophoretic techniques.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 87, 522; 1960.

863) WHEELER H.B., GOMEZ R. - Effect of cross circulation on kidney homograft rejection in dogs.
Surg. Forum 13, 57; 1962.

864) WHEELER H.B., THOMAS E.D., MALININ Th. - A method for freezing rat kidney in situ.
Transplantation 2; 534; 1964.

865) WHITE L.P. - The lethal role of the spleen in the toxicity of nitrogen mustard.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 3, 73; 1959.

866) WILLIAMS M.A., MORTON M., TYLER H.M., DEMPSTER W.J. - A biochemical approach of the study of rejection of canine renal homotransplants.
II : Chemical analysis of kidney homografts.
Brit. J. Exp. Path. 45, 235; 1964.

867) WILLIAMSON C.S. - Some observations on the length of survival and function of homogenous kidney transplants. Preliminary report.
J. Urol. 10, 275; 1923.

868) WILLIAMSON C.S. - Further studies on the transplantation of the kidney.
J. Urol. 16, 231; 1926.

869) WILSON R.E., HENRY L., MERRILL J.P. - A model system for determining histocompatibility in man.
J. Clin. Invest. 42, 1497; 1963.

870) WINCHELL H.S., POLLYCOVE M., RICHARDS V., LAWRENCE J.H. - Selective irradiation of lymphatic tissues in preparation for tissue homografting.
Am. J. Surg. 105, 177; 1963.

871) WOLF J.S., HUME D.M. - Prolongation of renal homograft survival by external radiation of renal arterial blood.
Fed. Proceeding 24, 583: 1965.

872) WOLF J.S., O'FOLGHLUDHA F.T., KAUFMANN H.M., HUME D.M. - Prolongation of renal homograft survival by indwelling beta ir radiation.
Surg. Gyn. Obst. 122, 1262; 1966.

873) WOODRUFF M.F.A. - La tolérance immunologique et le problème clinique des homogreffes.
in " La Biologie des Homogreffes ", 1 vol. CNRS ed. Paris, 1957, p. 261.

874) WOODRUFF M.F.A. - Biological and clinical aspects of organ transplantation.
Brit. Med. J. 21, 176; 1965.

875) WOODRUFF M.F.A. - Unsuccessful attempts to eliminate selecti - vely clones of immunologically competent cells.
Plast. Reconst. Surg. 27, 447; 1961.

876) WOODRUFF M.F.A. - Evidence of adaptation of normal tissue.
Bull. Soc. Int. Chir. 18, 131; 1959.

877) WOODRUFF M.F.A. - The transplantation of tissues and organs.
1 vol. C. Thomas ed. 1960, Springfield.

878) WOODRUFF M.F.A., ANDERSON W.A. - Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats.
Nature 200, 702; 1963.

879) WOODRUFF M.F.A., LLAURADO J.G. - The effect of 9 α halocortisols and prednisone on the survival of skin homografts in rabbits.
Proc. Univ Otago Med. Sch. 33, 31; 1955.

880) WOODRUFF M.F.A., ROBSON J.F., NOLAN B., LAMBIE A.T., WILSON T.I., CLARK J.G. - Homotransplantation of the kidney.
Lancet 2, 675 ; 1963.

881) WOODRUFF M.F.A., ROBSON J.F., ROSS J.A., NOLAN B., LAMBIE A.T. Transplantation of a kidney from an identical twin.
Lancet 1, 1245; 1961.

882) WOODRUFF M.F.A., ROBSON J.F., Mac WHIRTER R., NOLAN B., WILSON T.I., LAMBIE A.T., Mac WILLIAMS J.M., Mac DONALD M.D. - Transplantation of a kidney from a brother to sister.
Brit. J. Urol. 34, 3; 1962.

883) WU P.P.T., MAN F.C. - Histologic studies of autogenous and homogenous transplants of the kidney.
Arch. Surg. 28, 888; 1934.

884) YAGI Y., KORNGOLD L., PRESSMAN D. - Purification of kidney components capable of neutralizing kidney localizing an - t i r a t kidney antibodies.
J. Imm. 77, 287; 1956.

885) YOFFEY J.M., COURTRICE F.C. - Lymphatics, lymph and lymphoid tissue.
1 vol. 1956, Harvard Un. Press Cambridge (Mass.)

886) YOSHIU T., JOLLEY W.B., HINSHAW D.B. - Cellular infiltration in homografted kidneys of dogs. Origin of monocytic cells determined by the use of a sex chromatin label.
Surg. Forum 14, 212; 1963.

887) ZAAIJER J.H. - Nierentransplantation.
Dtsch. Med. Wschr. 34, 1777; 1908.

888) ZUCKER-FRANKLIN D. - The ultrastructure of cells in human thoracic duct lymph.
J. Ultrastructure Res. 9, 235; 1963.

889) ZUKOSKI C.F., CALLAWAY J.M. - Effect of B.W. 57 322, 6 methyl mercapto-purine, urethane plus 6 aza-uracile and prednisolone on renal homograft survival.
Fed. Proc. 21, 39; 1962.

890) ZUKOSKI C.F., CALLAWAY J.M., RHEA W.G. - Tolerance to a canine renal homograft induced by prednisolone.
Surg. Forum 14, 208; 1963.

891) ZUKOSKI C.F., CALLAWAY J.M., RHEA W.G. - Prolongation of canine renal homograft survival by antimetabolites.
Transplantation 1; 293; 1963.

892) ZUKOSKI C.F., CALLAWAY J.M., RHEA W.G. - Prolonged acceptance of a canine renal allograft achieved with prednisolone.
Transplantation 3, 380; 1965.

893) ZUKOSKI C.F., LEE H.M., HUME D.M. - The effect of 6 mercaptopurine on the renal homograft survival in the dog.
Surg. Gyn. Obst. 112, 707; 1961.

894) ZUKOSKI C.F., LEE H.M., HUME D.M. - The effect of antimetabolites on prolonging functional survival of canine renal homografts.
J. Surg. Res. 2, 44; 1962.

895) ZUKOSKI C.F., LEE H.M., HUME D.M. - Prolonged functional survival of a secondary renal homotransplant in the dog.
Surgery 50, 926; 1961.

896) ZUKOSKI C.F., LEE H.M., HUME D.M. - The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6 mercaptopurine.
Surg. Forum 11, 470; 1960.

897) ZUKOSKI C.F., LEE H.M., HUME D.M. - The effects of antimetabolites on prolonging functional survival of canine renal homografts- 6 mercapto-purine and 8 azaguanine.
Fed. Proc. 20, 34; 1961.

TABLE DES MATIERES

Page

Plan 1

Introduction 3

Terminologie 5

Historique 8

Technique de la transplantation chez le chien. 14

A. Position du problème. 14
B. Technique personnelle. 17

L'autotransplantation rénale. 28

A. Position du problème. 28
B. Recherches personnelles. 29

Le rejet de l'allotransplant primaire chez l'animal non modifié. Etude physiopathologique de l'anurie du transplant. 43

A. Evolution de l'allotransplant rénal primaire chez l'animal non modifié. 43
B. Etude physiopathologique de l'anurie de type III de DEMPSTER, spécifique de l'allotransplant rénal primaire. 60

1. Position du problème. 60
2. Artériographies rénales. 61
3. Les lésions vasculaires de l'allotransplant rénal primaire non modifié. 63
4. Evolution du flux sanguin rénal de l'allotransplant rénal primaire. 71

L'Immunité de greffe et les principales méthodes d'immunosuppression. 95

A. Position du problème. 95
B. Principales méthodes d'immunosuppression. 105
C. Recherches personnelles. 118

L'influence de l'allotransplantation rénale sur l'hypertension artérielle expérimentale du chien. 142

A. Position du problème. 142
B. Recherches personnelles. 144

C. Recherches personnelles concernant le mécanisme possible par lequel s'exerce la propriété antihypertensive du parenchyme rénal normal. 168

I. Greffe et substance vasoconstrictrice. 169

2. Greffe de rein et correction des troubles hydroélectrolytiques. 178

CONCLUSIONS 190

BIBLIOGRAPHIE 192

Imprimé en Allemagne
Druck: PAUL JLLG Photo-Offsetdruck Stuttgart